

ÜBER DAS THIOGLYCOLSÄUREHYDRAZID UND
REAKTIONEN DES HYDRAZINS MIT THIOPHEN-
UND 3-HYDROXYTHIOPHEN-
CARBONSÄURE-2-ESTERN

von

MAX SCHNEIDER

aus Küps/Ofr.

1960



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Über das Thioglycolsäurehydrazid und
Reaktionen des Hydrazins mit Thiophen-
und 3-Hydroxythiophen-carbonsäure-2-estern.

Der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Friedrich-Alexander- Universität Erlangen

zur

Erlangung des Doktorgrades

vorgelegt von

M a x S c h n e i d e r

aus Küps / Ofr.



Als Dissertation genehmigt von der Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Erlangen.

Tag der mündlichen Prüfung: 23. November 1960

Dekan: Universitätsprofessor Dr. G. Hesse

Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. H. Fießelmann

Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. G. Hesse

Meinem verehrten Lehrer,
Herrn Professor Dr. H. Fießelmann
danke ich herzlich für die Anregung
zu dieser Arbeit, seine wertvollen
Ratschläge bei ihrer Durchführung
und für sein stets hilfsbereites,
menschliches Entgegenkommen.

INHALTSÜBERSICHT.

Z u s a m m e n f a s s u n g	S	1
T h e o r e t i s c h e r T e i l		3
I.) Das Thioglycolsäurehydrazid (I)		3
II.) Eigenschaften und Umsetzungen von I		3
1.) Verhalten von I in saurer Lösung		4
2.) Acylierungen von I		5
3.) Methylierung von I		6
4.) Benzylierung von I		7
5.) Arylierung von I mit 2,4-Dinitrochlorbenzol . .		7
6.) Thiodiglycolsäure-dihydrazid (XVI) und Thio- diglycolsäure-monoäthylester-monohydrazid (XVII)		7
7.) Dithio-diglycolsäure-dihydrazid (III)		8
III.) 3-Phenyl-1-thia-4,5-diaza-cyclohepten-3- on-(6) (XIX)		9
IV.) Charakterisierung von Aldehyden und Ketonen mit Thioglycolsäurehydrazid		12
Tabelle 1 - Derivate des Thioglycolsäure- hydrazids		14
Tabelle 2 - Derivate der Thiodiglycolsäure		15
Tabelle 3 - Zersetzungsprodukte des Thio- glycolsäurehydrazids		15
Tabelle 4 - Derivate der S-Phenacyl-thioglycol- säure		16
Tabelle 5 - Aldehydderivate des Thioglycol- säurehydrazids		16
Tabelle 6 - Ketonderivate des Thioglycol- säurehydrazids		17
V.) Darstellung substituierter Thiophencarbon- säure-2-hydrazide		19
1.) Die Ausgangsprodukte		19
2.) Vereinfachte Darstellung des 3-Phenyl-thio- phencarbonsäure-2-methylesters		19
3.) Verhalten von 3-Phenyl-thiophencarbonsäure- 2-ester und 3-Phenyl-5-methyl-thiophencarbon- säure-2-methylester in konz. Schwefelsäure		21
4.) 3-Methyl-5-nitro-thiophencarbonsäure-2- methylester (XXII)		21
Tabelle 7 - Übersicht über die dargestellten Thiophencarbonsäure-2-hydrazide		22
VI.) Einige Eigenschaften der Thiophencarbon- säurehydrazide am Beispiel von XXIII und XXIV ..		22
1.) Umsetzung mit Acetylendicarbonsäure-dimethyl- ester		22

2.) Darstellung von 3,5-Dimethyl-thien-2-yl- aldehyd nach der Methode von L. Kalb u. O. Groß	23
VII.) Substituierte Thiophencarbonsäure-2- azide; Darstellung und Eigenschaften	24
Tabelle 8 - Übersicht über die dargestellten Thiophencarbonsäure-2-azide	25
VIII.) Der Curtius'sche Abbau	26
1.) Der klassische Verlauf	26
2.) Anormales Verhalten von Carbonsäureaziden in einigen stark basischen Lösungsmitteln, speziell Verhalten von 3-Methyl- (XXIX) und 3,5-Dimethyl- thiophencarbonsäure-2-azid (XXX) in heißem Hydrazinhydrat	27
3.) Bisherige Anwendung des Curtius'schen Ab- baus auf Thiophencarbonsäuren-(2)	28
4.) Darstellung substituierter N,N'-Bis-thien-2- yl-carbodiamide	28
5.) Gemeinsames der dargestellten substituierten Harnstoffe	30
Tabelle 8 - Übersicht über die dargestellten N,N'-Bis-thien-2-yl-carbodiamide	31
IX.) Der Azidabbau über die Acylamine	31
1.) Allgemeines	31
2.) Anwendung auf unsere substituierten Thiophen- carbonsäure-2-azide	32
X.) Darstellung substituierter 2-N-Phthaloyl- amino-thiophene	35
1.) Methode von R.H.F. Manske	35
2.) Modifizierung der R.H.F. Manske'schen Methode durch M. Aeberli u. H. Erlenmeyer	36
3.) Anwendung auf unsere subst. Thien-2-yl-iso- cyanate	37
XI.) Darstellung substituierter 2-N-Succinoyl- aminothiophene	37
Tabelle 9 - Übersicht über die dargestellten 2-N-Acylamino-thiophene	39
XII.) Darstellung von Aminothiophenen aus N-Acyl- aminothiophenen	40
1.) Saure, wäßrige Hydrolyse	40
2.) Eigene Versuche hierzu	40
3.) Spaltung substituierter 2-Acetylamino-thiophe- ne durch saure Alkoholyse	41
Tabelle 10 - Dargestellte substituierte 2-Amino- thiophene (hydrochl.)	42
4.) Gewinnung der freien 2-Aminothiophene in Lösung	43
a) Aus den Phthaloylaminoverbindungen	43
b) Aus den Amin-hydrochloriden	43

XIII.) Diazotierbarkeit der 2-Aminothiophene	44
1.) Angaben der Literatur	44
2.) Eigene Erfahrungen	44
XIV.) Reaktionen des Hydrazins mit 3-Hydroxy-thiophencarbonsäure-2-estern	45
1.) Ausgangsprodukte	45
2.) Hydrazinsalze der subst. 3-Hydroxy-thiophen-carbonsäure-2-methylester	45
3.) Einwirkung von Hydrazinhydrat auf 3-Hydroxy-thiophencarbonsäure-2-ester in der Hitze	46
4.) Diskussion des Reaktionsmechanismus	47
5.) Störende Effekte	48
XV.) Die Derivate der substituierten Pyrazol-3-essigsäuren	49
1.) Die subst. Pyrazol-3-essigsäurehydrazide	49
Tabelle 11 - Hydrazide der dargestellten Pyrazol-3-essigsäuren	50
2.) Die subst. Pyrazol-3-essigsäuren	51
a) Die Verseifung der subst. Pyrazol-3-essig-säurehydrazide	51
Tabelle 12 - Übersicht über die dargestellten Pyrazol-3-essigsäure-hydrochloride	51
b) Die Kaliumsalze	52
3.) Die subst. Pyrazol-3-essigsäure-äthylester und ihre Hydrochloride	52
a) Die allgemeine Darstellung der Ester	52
b) Nähere Charakterisierung	53
Tabelle 13 - Übersicht über die dargestellten Pyrazol-3-essigsäure-äthylester	53
Tabelle 14 - Die Hydrochloride der dargestellten Pyrazol-3-essigsäure-äthylester	54
4.) Die subst. Pyrazol-3-acetamide	55
Tabelle 15 - Übersicht über die dargestellten Pyrazol-3-acetamide	55
XVI.) Einige 3-Hydroxythiophencarbonsäure-2-hydrazide	56
E x p e r i m e n t e l l e r T e i l	58
Thioglycolsäurehydrazid (I).....	58
Di-(thioglycoloyl)-hydrazin (II)	58
Dithio-diglycolsäure-dihydrazid (III)	59
Di-(glycoloyl)-hydrazin (V)	59
S-Acetyl-N-isopropyliden-thioglycolsäure-hydrazid (VI).....	60
S-Acetyl-thioglycolsäuremethylester (VII).....	60

S,N-Dibenzoyl-thioglycolsäurehydrazid (VIII)	60
S-Benzoyl-N-isopropyliden-thioglycolsäure- hydrazid (IX)	61
S-Methyl-thioglycolsäurehydrazid (X)	61
N'-(S-Methyl-thioglycoloyl)-acetophenon- hydrazon (XI)	62
S-Benzyl-thioglycolsäurehydrazid (XII)	62
S-Benzyl-N-isopropyliden-thioglycolsäure- hydrazid (XIII)	62
S-(2,4-Dinitrophenyl)-thioglycolsäure- hydrazid (XIV)	63
N-Isopropyliden-S-(2,4-dinitrophenyl)-thioglycol- säurehydrazid (XV)	63
Thiodiglycolsäuredihydrazid (XVI)	63
Thiodiglycolsäure-monoäthylester-mono- hydrazid (XVII)	64
Acetophenonhydrazon des Thiodiglycolsäure-mono- äthylester-monohydrazids (XVIII)	64
Thiodiglycolsäure-methyl-äthylester	65
Thiodiglycolsäuredimethylester	65
3-Phenyl-1-thia-4,5-diaza-cyclohepten-3- on-(6) (XIX)	65
Reaktion von XIX in wäßrigem Alkali in der Hitze .	66
S-Phenacyl-thioglycolsäuremethylester	67
Azin des S-Phenacyl-thioglycolsäuremethyl- esters (XX)	67
Reaktion von XX in heißem, wäßrigem Alkali	67
Charakterisierung von Aldehyden und Ketonen durch Umsetzung mit I	68
Allgemeine Vorschrift	68
Titration der Verbindungen XXI - 1-24 mit Jod- Jodkali-Lösung	68
N-Thioglycoloyl-hydrazone von Aldehyden und Ketonen (XXI - 1-24)	68
Vereinfachte Darstellung des zuerst von H. Fiessel- mann und H. Habicht beschriebenen 3-Phenyl-thio- phencarbonsäure-2-methylesters	73

Verhalten von 3-Phenyl-thiophencarbonsäure-2-methylester und 3-Phenyl-5-methyl-thiophencarbonsäuremethylester in konz. Schwefelsäure	74
3-Methyl-5-nitro-thiophencarbonsäure-2-methylester (XXII)	75
3-Methyl-thiophencarbonsäure-2-hydrazid (XXIII) ..	75
3,5-Dimethyl-thiophencarbonsäure-2-hydrazid (XXIV) ..	76
3-Phenyl-thiophencarbonsäure-2-hydrazid (XXV) ...	76
3-Phenyl-4-methyl-thiophencarbonsäure-2-hydrazid (XXVI)	77
3-Phenyl-5-methyl-thiophencarbonsäure-2-hydrazid (XXVII)	77
3-Methyl-thienyl-(2)-hydrazo-äthylendicarbon-säure-dimethylester (XXVIII)	77
3,5-Dimethyl-thienyl-(2)-aldehyd	78
3-Methyl-thiophencarbonsäure-2-azid (XXIX)	78
3,5-Dimethyl-thiophencarbonsäure-2-azid (XXX) ...	79
3-Phenyl-thiophencarbonsäure-2-azid (XXXI)	79
3-Phenyl-4-methyl-thiophencarbonsäure-2-azid (XXXII)	79
3-Phenyl-5-methyl-thiophencarbonsäure-2-azid (XXXIII)	80
Reaktion des Azids XXIX mit Hydrazinhydrat	80
Reaktion des Azids XXX mit Hydrazinhydrat	80
N-Isopropyliden-3-methyl-thiophencarbonsäure-2-hydrazid (XXXIV)	80
N-Isopropyliden-3,5-dimethyl-thiophencarbonsäure-2-hydrazid (XXXVI)	81
N,N'-Bis-(3-Methyl-thien-2-yl)-carbodiimid (XXXVII)	81
N,N'-Bis-(3,5-Dimethyl-thien-2-yl)-carbodiimid (XXXVIII)	82
N,N'-Bis-(3-Phenyl-thien-2-yl)-carbodiimid (XXXIX)	82
N,N'-Bis-(3-Phenyl-4-methyl-thien-2-yl)-carbodiimid (XL)	83
N,N'-Bis-(3-Phenyl-5-methyl-thien-2-yl)-carbodiimid (XLI)	83

2-Acetyl-amino-3-methyl-thiophen (XLII)	83
2-Diacetyl-amino-3-methyl-thiophen (XLIII)	84
2-Acetyl-amino-3,5-dimethyl-thiophen (XLIV)	85
2-Acetyl-amino-3-phenyl-thiophen (XLV)	86
2-Acetyl-amino-3-phenyl-4-methyl-thiophen (XLVI) ..	87
2-Acetyl-amino-3-phenyl-5-methyl-thiophen (XLVII) .	87
2-Phthaloyl-amino-3-methyl-thiophen (XLVIII)	88
2-Phthaloyl-amino-3,5-dimethyl-thiophen (XLIX) ...	89
2-Phthaloyl-amino-3-phenyl-5-methyl-thiophen (L) ..	90
3-Methyl-thien-2-yl-isocyanat (LI)	90
N-(3-Methyl-thien-2-yl)-carbaminsäure- cyclohexylester (LII)	91
2-Succinoyl-amino-3-methyl-thiophen (LIII)	91
2-Succinoyl-amino-3,5-dimethyl-thiophen (LIV)	92
2-Amino-3-methyl-thiophen-hydrochl. (LV)	92
2-Amino-3,5-dimethyl-thiophen-hydrochl. (LVI) ...	93
2-Amino-3-phenyl-5-methyl-thiophen-hydrochl. (LVII)	93
3-Methyl-2-aminothiophen (LVIII) in Lösung	93
3,5-Dimethyl-2-aminothiophen (LIX) in Lösung	94
2-Benzoyl-amino-3,5-dimethyl-thiophen (LXI)	94
3-Phenyl-5-methyl-2-aminothiophen (LX) in Lösung	95
1-(3-Phenyl-5-methyl-thien-2-yl-azo)-2-hydroxy- naphthalin (LXII)	95
Hydrazinsalz des 3-Hydroxy-5-methyl-thiophen- carbonsäure-2-methylesters (CI)	96
Pyrazol-3-yl-essigsäure-hydrazid (LXIII)	96
4-Methyl-pyrazol-3-yl-essigsäurehydrazid (LXIV) .	97
5-Methyl-pyrazol-3-yl-essigsäurehydrazid (LXV) ..	98
4,5-Dimethyl-pyrazol-3-yl-essigsäure- hydrazid (LXVI)	98
4-Äthyl-5-methyl-pyrazol-3-yl-essigsäure- hydrazid (LXVII)	99
4,5-Trimethylen-pyrazol-3-yl-essigsäure- hydrazid (CII)	100
4,5-Tetramethylen-pyrazol-3-yl-essigsäure- hydrazid (LXIII)	100

4-Benzyl-5-methyl-pyrazol-3-yl-essigsäure-	
hydrazid (LXIX)	100
Verseifung von LXIII zum Kaliumsalz	101
3-Carboxymethyl-pyrazoliumchlorid (LXX)	101
Verseifung von LXIV zum Kaliumsalz	102
3-Carboxymethyl-4-methyl-pyrazoliumchlorid (LXXI)	102
Verseifung von LXV zum Kaliumsalz	102
3-Carboxymethyl-5-methyl-pyrazoliumchlorid (LXXII)	103
Verseifung von LXVI zum Kaliumsalz	103
3-Carboxymethyl-4,5-dimethyl-pyrazolium-	
chlorid (LXXIII)	103
Verseifung von LXVII zum Kaliumsalz	104
3-Carboxymethyl-4-äthyl-5-methyl-	
pyrazoliumchlorid (LXXIV)	104
Verseifung von LXVIII zum Kaliumsalz	104
3-Carboxymethyl-4,5-tetramethylen-pyrazolium-	
chlorid (LXXV)	104
Verseifung von LXIX zum Kaliumsalz	104
3-Carboxymethyl-4-benzyl-5-methyl-	
pyrazoliumchlorid (LXXVI)	105
3-Carbäthoxymethyl-pyrazol (LXXVII) und 3-Carb-	
äthoxymethyl-pyrazoliumchlorid (LXXVIII)	105
3-Carbäthoxymethyl-4-methyl-pyrazol (LXXIX) und	
3-Carbäthoxymethyl-4-methyl-pyrazoliumchlorid	
(LXXX)	106
3-Carbäthoxymethyl-5-methyl-pyrazol (LXXXI) und	
3-Carbäthoxymethyl-5-methyl-pyrazoliumchlorid	
(LXXXII)	106
3-Carbäthoxymethyl-4,5-dimethyl-pyrazol (LXXXIII)	
und 3-Carbäthoxymethyl-4,5-dimethyl-pyrazolium-	
chlorid (LXXXIV)	107
3-Carbäthoxymethyl-4-äthyl-5-methyl-pyrazol	
(LXXXV) und 3-Carbäthoxymethyl-4-äthyl-5-	
methyl-pyrazoliumchlorid (LXXXVI)	107
3-Carbäthoxymethyl-4,5-tetramethylen-pyrazol	
(LXXXVII) und 3-Carbäthoxymethyl-4,5-tetra-	
methylen-pyrazoliumchlorid (LXXXVIII)	108

3-Carbäthoxymethyl-4-benzyl-5-methyl-pyrazol (LXXXIX) und 3-Carbäthoxymethyl-4-benzyl-5- methyl-pyrazoliumchlorid (XC)	108
Vereinfachte Darstellung der subst. Pyrazol-3- essigester	109
3-Carbamidomethyl-pyrazol (XCI)	109
3-Carbamidomethyl-4-methyl-pyrazol (XCII)	109
3-Carbamidomethyl-5-methyl-pyrazol (XCIII)	110
3-Carbamidomethyl-4,5-dimethyl-pyrazol (XCIV) ...	110
3-Carbamidomethyl-4-äthyl-5-methyl-pyrazol (XCV) .	111
3-Carbamidomethyl-4,5-tetramethylen-pyrazol (XCVI)	111
3-Carbamidomethyl-4-benzyl-5-methyl- pyrazol (XCVII)	111
3-Hydroxy-5-phenyl-thiophencarbonsäure-2- hydrazid (XCVIII)	112
3-Hydroxythiophen-dicarbonsäure-2,5-di- hydrazid (XCIX)	112
4-Benzyl-5-methyl-3-hydroxythiophencarbonsäure- 2-hydrazid (C)	113
Weitere Umsetzung von C mit Hydrazinhydrat	114
L i t e r a t u r z u s a m m e n s t e l l u n g	115

Zusammenfassung.

Vorliegende Arbeit ist dreieggliedert. Zunächst werden Darstellung und Eigenschaften, sowie Umsetzungen des Thioglycolsäurehydrazids beschrieben. Seine beiden hochaktiven funktionellen Gruppen sind zu mannigfaltigen Umsetzungen befähigt. Die autoxydable Sulfhydrylgruppe setzt sich leicht zu Thioisäureestern und Thioäthern um. Die Hydrazingruppe läßt sich weiter acylieren. Sie bildet mit einer großen Anzahl von Aldehyden und Ketonen Hydrazonderivate, die man zu ihrer Charakterisierung verwenden kann, wobei von Vorteil ist, daß die Derivate eine maßanalytisch bestimmbare Gruppe besitzen. Aus dem Thioglycolsäurehydrazid zugängliche Sulfide des Typus $R-CO-CH_2-S-CH_2-CO-NH-NH_2$ sind wegen der Empfindlichkeit der Hydrazidgruppe nicht für die Hinsberg'sche Thiophensynthese geeignet, wie es uns auch nicht gelang, das Thioglycolsäurehydrazid analog dem Thioglycolsäure-ester oder -anilid zur Synthese substituierter Thiophen- bzw. 3-Hydroxythiophencarbonsäure-2-hydrazide heranzuziehen. Mit Phenacylchlorid reagiert Thioglycolsäurehydrazid unter Bildung eines heterocyclischen siebengliedrigen Ringes, des Phenyl-thia-diaza-cycloheptens.

Im zweiten Teil der Arbeit stellten wir substituierte Thiophencarbonsäure-2-hydrazide über die entsprechenden, in unserem Labor zuerst beschriebenen Ester dar. Wir legten Wege fest, auf denen substituierte 2-Aminothiophene über die entsprechenden Thiophencarbonsäure-2-azide erhältlich sind. Der klassische Abbau über die Urethane ist, wie ältere Arbeiten zeigten, nicht zu beschreiten. Wir weisen auch auf einen neuen Weg zum Abbau der substituierten, symmetrischen Harnstoffe über die N-Succinoylaminverbindungen hin. Die erhaltenen substituierten 2-Aminothiophene lassen sich diazotieren und kuppeln, sie sind, wie in der Literatur beschriebene, auf anderem Wege synthetisierte Homologe äußerst unbeständig und nur in Form ihrer Salze haltbar.

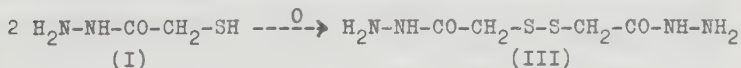
Wir machten an einem Beispiel deutlich, daß die Methode von Kalb und Groß zur Darstellung aromatischer Aldehyde sich auch auf Thiophencarbonsäure-2-hydrazide anwenden läßt.

Der dritte Teil der Arbeit befaßt sich mit einer neuartigen, gekoppelten Reaktion von Hydrazin mit 3-Hydroxythiophencarbonsäure-2-estern. Die im alkalischen Medium des Hydrazins mögliche Abspaltung eines Protons aus der Hydroxygruppe läßt ein mesomeriefähiges Anion zurück, dessen gelockerte S-C (1-2) Bindung hydrierend gespalten wird, worauf ein Hydrazin unter Hydrazonbildung an der entstehenden Ketogruppe und gleichzeitiger Eliminierung von Schwefelwasserstoff aus dem Spaltprodukt das Ringsystem des Pyrazols aufbaut. In einer Secundärreaktion entsteht aus der Estergruppe das Hydrazid. Man isoliert also im Endergebnis ein substituiertes Pyrazol-3-essigsäure-hydrazid. Die im jeweiligen 3-Hydroxythiophencarbonsäure-2-ester vorbildeten Substituenten in 4- und 5- Stellung verbleiben auch beim Pyrazolring in gleicher Stellung. Substituenten in 4- , oder 5- Stellung, die den Thiophenkern stark elektromer beeinflussen, stören diesen Reaktionsverlauf. Man erhält hier bevorzugt die entsprechenden 3-Hydroxythiophencarbonsäure-2-hydrazide. Die geschilderte, gekoppelte Reaktion eröffnet einen allgemeinen, leicht gangbaren Weg über die 3-Hydroxythiophencarbonsäure-2-ester zu den sonst nur schwer darstellbaren substituierten Pyrazol-3-essigsäuren.

Theoretischer Teil.

I.) Das Thioglycolsäurehydrazid (I).

In den letzten Jahren haben Derivate der Thioglycolsäure steigendes Interesse, vor allem wegen ihrer Verwendbarkeit für die Kaltwelle, gefunden. Im Verlauf der Arbeiten in unserem Labor, die sehr oft von Thioglycolsäure-derivaten ausgehen, bemerkten wir, daß trotzdem das Thioglycolsäurehydrazid (I) noch nicht dargestellt worden war.¹⁾ Durch Umsetzung von Thioglycolsäuremethylester mit Hydrazin in methanolischer Verdünnung, die mit positiver Wärmetönung verläuft, erhielten wir es nach raschem Reaktionsverlauf in praktisch quantitativer Ausbeute. Aus Isopropanol oder Methanol-Äther läßt sich das reine I, allerdings verlustreich, in Form farbloser, glänzender Blättchen vom Schmp. 49-51° erhalten. Eine Nebenreaktion unter Bildung von Di-(thioglycoloyl)-hydrazin (II), die immerhin zu erwarten gewesen wäre, konnten wir auch unter bewußt ungünstig gewählten Bedingungen, wie 10 facher Überschuß an Ester und Zutropfen des Hydrazinhydrats zur Reaktionsmischung, statt umgekehrt, kaum bemerken. Das Hydrazid I ist sehr unbeständig. In trockenem Zustand unter Stickstoff aufbewahrt, hält es sich einige Zeit unzersetzt. Beim Stehenlassen an der Luft tritt aber sehr schnell Autoxydation und Zersetzung unter Bildung von gelben Schmierem ein. Hieraus kann schon nach wenigen Tagen durch Extraktion mit Isopropanol das Dithio-diglycolsäure-dihydrazid (III) erhalten werden.

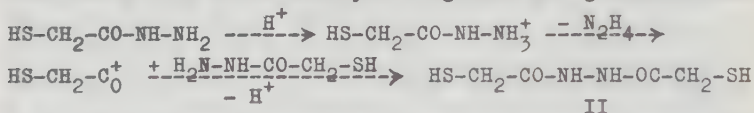


Dem hydrolytischen Angriff gegenüber verhält sich I normal, d.h. in der Kälte ist es gegen wäßriges Alkali einige Zeit beständig, dagegen tritt in der Hitze rasche hydrolytische Spaltung ein.

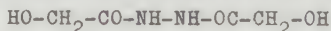
II.) Eigenschaften und Umsetzungen von I.

1.) Verhalten von I in saurer Lösung.

In der Literatur finden sich vereinzelte Angaben²⁾ des merkwürdigen Verhaltens mancher Hydrazide gegenüber Säuren. Wir beobachteten, daß bei Ansäuern von Lösungen von I, oder bei der Behandlung von I mit 50 % iger Essigsäure, die zunächst entstandene klare Lösung innerhalb weniger Stunden zu einem Kristallkuchen erstarrte. Als Hauptprodukt erhielten wir Di-(thioglycoloyl)-hydrazin (II), das aber von zäh anhaftenden Begleitstoffen nur mühevoll gereinigt werden konnte. II besteht aus glänzenden, farblosen Blättchen vom Schmp. 150-151°. Das Umsetzungsprodukt von I mit Aceton, das N-Isopropyliden-thioglycolsäurehydrazid (IV) und die später beschriebenen, sonstigen Aldehyd- und Ketonderivate von I zeigen ein entsprechendes Verhalten gegenüber Säuren naturgemäß nicht. Der Reaktionsmechanismus ist wahrscheinlich durch eine saure Katalyse folgender Art gekennzeichnet:

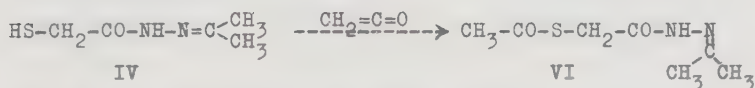


An das freie Elektronenpaar eines Stickstoffs der Hydrazidgruppe lagert sich ein Proton an. Dadurch vermag sich unter Zurücklassung eines Carbeniumions Hydrazin abzuspalten, das natürlich sofort von freier Säure gebunden wird. In die Elektronenlücke des Carbeniumions kann sich ein zweites Molekül I mit dem freien Elektronenpaar seines endständigen Stickstoffs einlagern. Das Addukt stabilisiert sich nun zu II unter Abgabe eines Protons. Eine analoge Umsetzung konnten wir beim Sauerstoffanalogon von I, dem Glycolsäurehydrazid³⁾ beobachten. Wir lösten es in verdünntem Methanol und ließen nach Zugabe von Essigsäure bei Zimmertemperatur stehen. Nach 10 Tagen fielen büschelförmig verwachsene Nadeln aus, die die Zusammensetzung eines Di-glycoloyl-hydrazins (V) be-saßen. Schmp. nach Umkristallisieren aus Methanol 174°.

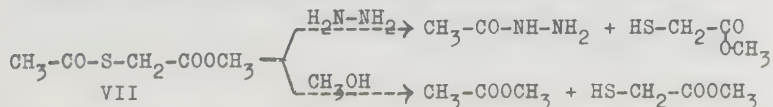


2.) Acylierungen von I.

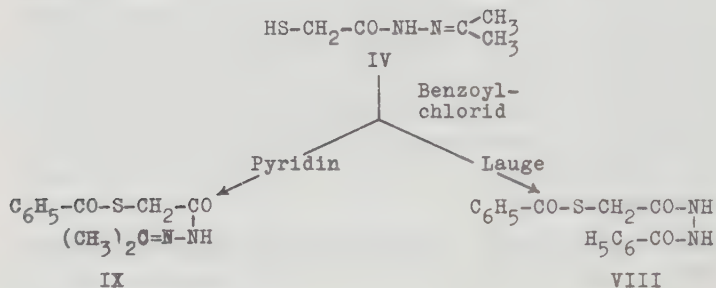
Acylierungsversuche mit I lieferten keine befriedigenden Ergebnisse, wenn wir mit Acetylchlorid oder Acetanhydrid in Pyridin, mit Acetanhydrid unter basischer Katalyse oder in wäßrigem, natronalkalischem Medium arbeiteten. Die entstandenen Gemische von verschieden weit acyliertem I ließen sich kaum trennen. Dasselbe Ergebnis zeigte die Umsetzung mit Keten. Selbst nach längerer Einwirkung eines grossen Überschusses von Keten in verschiedenen Lösungsmitteln entstand kein einheitliches Produkt. Die erhaltenen Kristallpulver sind alkohol- und wasserlöslich. Gegen Anilin zeigen sie keine Wirkung als Acetylierungsmittel. Aus der Acetonverbindung des Thioglycolsäurehydrazids (IV) erhielten wir durch Umsetzung mit Keten dagegen glatt das S-Acetyl-N-isopropyliden-thioglycolsäurehydrazid (VI), das, aus Butylacetat umkristallisiert, farblose Rhomben vom Schmp. 164° darstellt. Auch VI verhält sich gegen Anilin nicht als Acylierungsmittel.



Der S-Acetyl-thioglycolsäuremethylester (VII), den wir durch Einwirkung von Keten auf Thioglycolsäuremethylester erhielten (farblose, schwach riechende Flüssigkeit, $K_{p11-12} \ 92^{\circ}\text{--}93^{\circ}$) wirkt dagegen stark acetylierend. Wenn man versucht, aus ihm das S-Acetyl-thioglycolsäurehydrazid durch Umsetzung mit äquivalenten Mengen Hydrazinhydrat darzustellen, so erhält man statt dessen Acethydrazid und Thioglycolsäuremethylester. Die Thiolestergruppe von VII erweist sich gegenüber Hydrazin als wesentlich reaktionsfähiger als die Carbo-methoxygruppe. VII wirkt auch rasch, schon bei gelindem Erwärmen, acetylierend auf Methanol ein. Es entsteht Methylacetat und Thioglycolsäuremethylester.

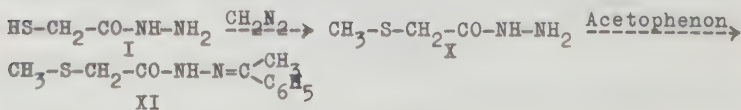


Benzoylierung von I nach Schotten-Baumann ergibt ebenfalls schwer zu trennende Gemische. Dagegen spaltet das N-Isopropyliden-thioglycolsäurehydrazid unter den Bedingungen der Schotten-Baumann'schen Reaktion Aceton ab und liefert das S,N-Dibenzoyl-thioglycolsäurehydrazid (VIII), aus Benzol farblose Nadeln vom Schmp. 182°. Die Verbindung VIII löst sich nur wenig in Wasser, sie kann aus Lipoidlösungsmitteln umkristallisiert werden. Führt man die Benzoylierung in Chloroform unter Zusatz von Pyridin durch, so erhält man das S-Benzoyl-N-isopropyliden-thioglycolsäurehydrazid (IX), aus Benzol, oder besser Butylacetat farblose Kristalle vom Schmp. 148°.



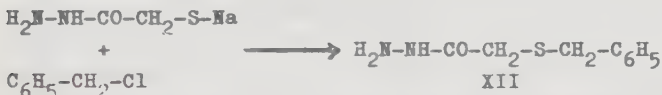
3.) Methylierung von I.

Durch Einwirkung von Diazomethan auf I erhält man das S-Methyl-thioglycolsäurehydrazid (X). Da I in Äther schwerlöslich ist, gossen wir die konzentrierte, methanolische Lösung in die ätherische Lösung des überschüssigen Diazomethans, wobei die Lösung klar blieb und rasche Reaktion eintrat. Das nach dem Abziehen des Äthers resultierende X, Nadeln vom Schmp. 72°, charakterisierten wir durch Umsetzung mit Acetophenon als N'-(S-Methyl-thioglycoloyl)-acetophenon-hydrason (XI). Aus Alkohol farblose, schöne Nadeln vom Schmp. 106°-107°.



4.) Benzylierung von I.

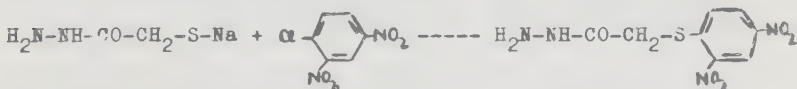
I kann bei Gegenwart äquivalenter Mengen Na-Methylat oder methanolischer KOH mit Benzylchlorid veräthert werden.



Es entsteht rasch bei der Umsetzung in Methanol das S-Benzyl-thioglycolsäurehydrazid (XII), farblose, fettig glänzende Blättchen vom Schmp. 72° aus Benzol. Analog stellten wir aus IV das S-Benzyl-N-isopropyliden-thioglycolsäurehydrazid (XIII) dar, aus Alkohol farblose Nadeln vom Schmp. 112°, weniger löslich in Methanol und Wasser als XII.

5.) Arylierung von I mit 2,4-Dinitrochlorbenzol.

Als Natriumsalz kann I leicht mit einer methanolischen Lösung von 2,4-Dinitrochlorbenzol umgesetzt werden.

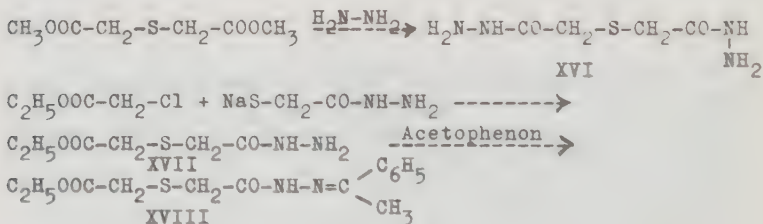


Das S-(2,4-Dinitrophenyl)-thioglycolsäurehydrazid (XIV) wird aus Methanol in Form gelber Nadeln vom Schmp. 195° erhalten. Mit Ketonen reagiert XIV nur sehr träge. Dagegen lassen sich Ketonderivate von I, wie das N-Isopropyliden-thioglycolsäurehydrazid (IV) leicht analog arylisieren. So erhält man aus IV das N-Isopropyliden-S-(2,4-dinitrophenyl)-thioglycolsäurehydrazid (XV) als gelbe Nadeln aus Methanol vom Schmp. 220°.

6.) Thiodiglycolsäure-dihydrazid (XVI) und Thiodiglycolsäure-monoäthylester-monohydrazid (XVII).

Das Thiodiglycolsäure-dihydrazid besitzt als naher Verwandter von I Interesse. Den benötigten Thiodiglycolsäure-dimethylester kann man über die nach J.M. Lovén⁴⁾ dargestell-

te Säure durch Veresterung nach Clinton und Laskowski⁵⁾ darstellen, oder bequemer nach unserer Methode durch Umsetzung von Thioglycolsäuremethylester mit Chloressigsäuremethylester in Methanol bei Gegenwart äquivalenter Mengen Natriummethylat. Durch Reaktion mit Hydrazinhydrat bei etwa 40° erhielten wir XVI, das aus Methanol farblose Würfel vom Schmp. 122° bildet. XVI ist in Methanol weniger löslich als I, löst sich aber gut in Wasser. Seine Reaktionsfähigkeit gegenüber Aldehyden und Ketonen ist bei weitem geringer, als die von I. So entstand mit Aceton auch nach 12 stündiger Einwirkung noch kein Acetonderivat. Das Esterhydrazid der Thiodiglycolsäure (XVII) erhielten wir durch Umsetzung von Chloressigsäureäthylester mit I in Methanol bei Gegenwart eines Äquivalents Natriummethylat. Es fiel dabei als Öl an, das im Kühlschrank zu Kristallen erstarrte, die bei Zimmertemperatur wieder schmolzen. Bei der Destillation tritt Zersetzung ein. Mit Acetophenon erhielten wir ein schön kristallines Derivat, das Acetophenonhydrazon des Thiodiglycolsäure-monoäthylester-monohydrazids (XVIII). Aus Alkohol farblose Nadeln vom Schmp. 107°.



7.) Dithio-diglycolsäure-dihydrazid (III).

Das Dithio-diglycolsäure-dihydrazid (III) bildet sich, wie bereits oben erwähnt, nach einigem Stehen von I an der Luft neben anderen Zersetzungsprodukten. Durch Reaktion von I mit verschiedenen Oxydationsmitteln ist es nur schwer rein zu erhalten. Es entsteht auch durch Einwirkung von Hydrazin-

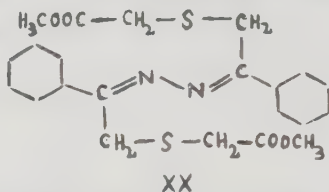
hydrat auf Dithiodiglycolsäuredimethylester in der Kälte. In der Hitze und vor allem bei Überschuß an Hydrazinhydrat tritt als Konkurrenzreaktion die reduktive Spaltung der Disulfidbrücke in Erscheinung und man kann aus solchen Ansätzen, die ölige Produkte liefern, mit Aceton die Verbindung IV isolieren. III stellt, aus Methanol umkristallisiert, farblose Nadeln vom Schmp. $109-110^{\circ}$ dar.

III.) 3-Phenyl-1-thia-4,5-diaza-cyclohepten-3-on-(6) (XIX).

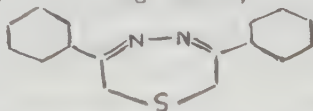
Thiodiglycolsäure-dihydrazid (XVI) und Thiodiglycolsäure-monoäthylester-monohydrazid (XVII) hatten wir dargestellt, um sie eventuell als Ausgangskomponenten für die Hinsberg-sche Thiophensynthese einzusetzen⁶⁾. Sie eigneten sich aber, wie wir fanden, nicht dazu. In derselben Reihe wollten wir auch das S-Phenacyl-thioglycolsäurehydrazid prüfen. Setzt man aber I mit Phenacylchlorid in Na-Methylatlösung oder in Pyridin um, so tritt zusätzlich ein Mol Wasser unter Ringschluß aus. Der Ringschluß zu XIX vollzieht sich in Pyridin gleich vollständig, während bei Umsetzung in Methylatlösung noch die offene Verbindung vorliegt, die beim Aufarbeiten im neutralen oder schwach sauren Medium Ring schließt. XIX zeichnet sich durch Schwerlöslichkeit in den meisten Lösungsmitteln aus. Aus Glycolsäurebutylester konnten wir es in Form farbloser Kristalle vom Schmp. 215° erhalten. Auch in anderen hochsiedenden Estern ist XIX in der Hitze beschränkt löslich. Unterwirft man XIX einer Behandlung mit heißem, halbkonzentriertem Alkali, so geht es weitgehend in Lösung, Stickstoff entweicht und sehr bald tritt der charakteristische Geruch nach Styrol auf. Tatsächlich kann man durch anschließende Wasserdampfdestillation Styrol übertreiben und durch Schütteln mit Bromwasser als Dibromstyrol nachweisen. Dieser Befund deutet darauf hin, daß zumindest ein Teil der Reaktion in Art einer Wolff-Kishner-Reduktion verläuft:



Das durch Umsetzung von S-Phenacyl-thioglycolsäuremethylester mit Hydrazinhydrat in Eisessig erhältliche Azin (XX)

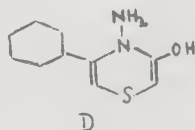
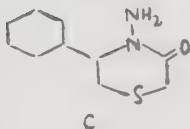
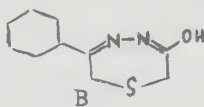
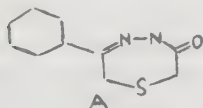


(gelbe Tafeln aus Methanol vom Schmp. 114°) gibt beim Kochen mit halbkonzentrierter Natronlauge ebenfalls Styrol, das mit Wasserdampf übergetrieben und als Dibromstyrol nachgewiesen werden kann. Auch hier besteht eine ähnliche Konfiguration, die durch partielle Hydrolyse und Wolff-Kishner-Reduktion unter Aufspaltung der Thioätherbindung zu Styrol führen kann. Bemerkenswert an XX ist sein relativ niedriger Schmelzpunkt, der auf eine hohe Molekülsymmetrie deutet. Wir hatten eigentlich im Sinne gehabt, durch Umsetzung von S-Phenacyl-thioglycolsäuremethylester mit Hydrazinhydrat zunächst das Hydrazon darzustellen und dieses dann zum 7-Ring XIX zu verknüpfen. E. Fromm u. A. Ehrhardt⁷⁾ hatten durch Erhitzen von Diphenacylsulfid mit Hydrazin in Eisessig die syn-Form des Monohydrazons erhalten, die gleich weiter unter Bildung des, wie sie es nannten, "Phenacylsulfid-monohydrazon-anhydrids" Ring schloß,

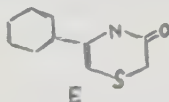


das farblose Kristalle darstellt. In Alkohol erhielten sie die anti-Form des Monohydrazons, die nicht zum Ringschluß befähigt ist. Wie sich zeigte, erhielten wir jedoch in Eisessiglösung das Azin XX, das wohl durch die Ausbildung eines stabilen, konjugierten Systems begünstigt ist. Wie nach Fromm und Ehrhardt nicht anders zu erwarten, gelang es uns auch nicht, im basischen Medium das Ringschlußprodukt XIX

zu erhalten, hier macht sich außerdem die hydrierende Wirkung des Hydrazins schon sehr bemerkbar, das H_2S aus dem Sulfid herauspaltet. Wenn auch auf diesem eindeutigen Wege XIX nicht zu synthetisieren ist, so sprechen doch andere, gewichtige Gründe für die von uns angenommene Struktur von XIX. Zunächst erwies sich durch Molekulargewichtsbestimmung, daß es monomer vorliegt. Neben der von uns angenommenen Struktur (A) kommen also nur noch folgende isomere bzw. tautomere Formen in Frage:

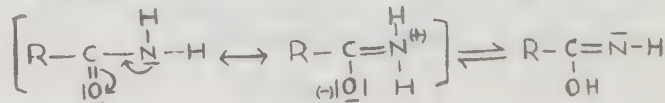


B kann kaum vorliegen, da die Verbindung keine $FeCl_3$ -Reaktion gibt, daß aber eine enolische Form im stark basischen Medium gebildet werden kann, dafür spricht die gute Löslichkeit von XIX in wäßrigen Alkalien. Die Form C ist vor allem deshalb unwahrscheinlich, weil es G. de Stevens, A. Halamandaris und L. Dorfmann⁸⁾ in jüngster Zeit nicht gelang, mit S-Phenacyl-thioglycolsäureamid einen Ringschluß zu folgender Verbindung durchzuführen:



Schon vorher hatten dies H. Sokol und J.J. Ritter erfolglos versucht.⁹⁾ Auch wir arbeiteten den Versuch nach, indem wir Thioglycolsäureamid und Phenacylchlorid in Pyridin reagieren ließen, aber mit demselben Erfolg. Man isoliert lediglich das Phenacyl-thioglycolsäureamid. Es ist deshalb nicht einzusehen, daß unser S-Phenacyl-thioglycolsäurehydrazid ausgerechnet in der Form C ringgeschlossen haben sollte.

In diesem Zusammenhang ist auch die Begründung interessant, die de Stevens u. Mitarbb. für das Ausbleiben des Ringschlusses zu E anführen. Sie hatten mit einer Reihe von Halogenketonen und Thioglycolsäureamid Ringschlüsse zu substituierten Thiazinonen-(1,4) erzielt, nur im Falle des Phenacylderivats unterblieb dies. Sie nehmen an, daß hier wahrscheinlich das aufnehmende Carbeniumion durch Resonanz stabilisiert sei. Dies wiederum würde einen nucleophilen Angriff des Amid-Stickstoffs gegen den Carbonyl-Kohlenstoff verhindern. Auf der anderen Seite erhielten die Autoren glatte Umsetzungen von ω -Brom-4-acetylpyridin-hydrobromid mit Thioglycolsäureamid und seinen 2- und 3-Isomeren unter jeweiligem Ringschluß. Nach ihrer Ansicht ist dies darauf zurückzuführen, daß in diesem Falle das Carbeniumion nicht durch Resonanz stabilisiert ist, da das Pyridiniumsalz gegen eine solche Ladungsverschiebung ankämpft. Sehr merkwürdig ist nun, daß der Ringschluß zu XIX ja eigentlich in ganz ähnlicher Weise verläuft, wie er es zu E nicht tut. Auch hier müßte eigentlich das resonanz-stabilisierte Carbeniumion der Carbonylgruppe eine nucleophile Attacke des Hydrazidstickstoffs vereiteln. Daß dies nicht der Fall ist, dürfte seinen Hauptgrund darin haben, daß der nucleophile Angriff des endständigen Hydrazidstickstoffs wesentlich stärker ist, da sein freies Elektronenpaar nicht mehr durch Konjugation mit der Säurecarbonylgruppe in Anspruch genommen wird:



Dies wiederum ist ein Hauptgrund gegen die Annahme, daß der Ringschluß von dem der Säurecarbonylgruppe benachbarten Stickstoffatom ausgegangen sein könnte.

IV.) Charakterisierung von Aldehyden und Ketonen mit Thioglycolsäurehydrazid.

Das Thioglycolsäurehydrazid bildet mit einer Reihe von

Aldehyden und Ketonen kristalline Derivate:



Sie besitzen definierte Schmelzpunkte und können zur Charakterisierung der betreffenden Carbonylverbindung dienen. Die Methode bietet den Vorteil, daß man dadurch eine funktionelle Gruppe einführt, die maßanalytisch leicht bestimmbar ist. Die Sulfhydrylgruppe kann in saurer Lösung mit einer Jod- Jodkali-Lösung titriert werden. Hierdurch läßt sich das Äquivalentgewicht der eingesetzten Carbonylverbindung leicht bestimmen. Die meisten Derivate sind in reinem Zustand nicht mehr autoxydabel und können noch nach längerem Stehen titriert werden. Ein weiterer Vorteil ist die Wasserlöslichkeit von I. Bei der Darstellung der Derivate gingen wir allgemein so vor, daß wir eine 50 % ige methanolische Lösung von I als Reagenzlösung benützten. 25 ml dieser Lösung verwandten wir zur Fällung von 0,1 Mol Aldehyd oder Keton. Wir prüften eine größere Anzahl von Ketonen und Aldehyden, mußten dabei aber feststellen, daß nicht alle Vertreter nach unserer Methode definierte Derivate lieferten. So erhielten wir besonders bei den niederen aliphatischen Aldehyden nur Öle, bei anderen Beispielen waren die Fällungen von hartnäckigen Verunreinigungen begleitet, sodaß die Reinigung sich zu umständlich gestalten würde. Die von uns ausgewählten Derivate von Aldehyden und Ketonen mit definiertem Schmelzpunkt geben wir im Folgenden an: (XXI- 1-24).

1.) Aldehyde: Isobutyraldehyd, Diäthylacetaldehyd, Benzaldehyd, p-Methyl-benzaldehyd, Anisaldehyd, o-Methoxybenzaldehyd, p-Chlorbenzaldehyd, o-Chlorbenzaldehyd, p-Dimethylaminobenzaldehyd, 4-Methyl Δ^3 -tetrahydrobenzaldehyd.

2.) Ketone: Aceton, Methyläthylketon, Diäthylketon, Methyl-

isobutylketon, Diisobutylketon, Cyclohexanon, Cyclohexanon-carbonsäure-2-äthylester, Cyclohexyläthylketon, α Tetralon, Acetessigsäureäthylester, Acetophenon, α Naphthylmethylketon, Propiophenon, p-Methylacetophenon.

Nähere Daten in Tabelle 5 und 6 und im experimentellen Teil.

Tabelle 1

Derivate des Thioglycolsäurehydrazids.

Derivat	Ausbeute	Aussehen und Schmelzpunkt
S-Acetyl-N-isopropyliden-thioglycolsäurehydrazid (VI)	92,5 %	fbl. Rhomben F 164°
S-Benzoyl-N-isopropyliden-thioglycolsäurehydrazid (IX)	72 %	fbl. Kristalle F 148°
S,N-Dibenzoyl-thioglycol-säurehydrazid (VIII)	74 %	fbl. Nadeln F 182°
S-Methyl-thioglycol-säurehydrazid (X)	quant.	fbl. Nadeln F 72°
S-Benzyl-thioglycol-säurehydrazid (XII)	71,5 %	fbl. Blättchen F 72°
S-Benzyl-N-isopropyliden-thioglycolsäurehydrazid (XIII)	70 %	fbl. Nadeln F 112°
S-(2,4-Dinitrophenyl)-N-isopropyliden-thioglycol-säurehydrazid (XV)	90 %	gelbe Nadeln F 220°

S-(2,4-Dinitrophenyl)-thio- glycolsäurehydrazid (XIV)	92 %	gelbe Nadeln F 195°
--	------	------------------------

Tabelle 2

Derivate der Thiodiglycolsäure

Derivat	Ausbeute	Aussehen und Schmelzpunkt
Thiodiglycolsäure- dihydrazid (XVI)	96 %	fbl. Kristalle F 122°
Thiodiglycolsäure-monoäthyl- ester-monohydrazid (XVII)	80 %	fbl. Öl bzw. tiefschm. Krist.
Acetophenonhydrazon des Thiodiglycolsäure-monoäthyl- ester-monohydrazids (XVIII)	85 %	fbl. Nadeln F 107°

Tabelle 3

Zersetzungsprodukte des Thioglycolsäurehydrazids

Produkt	Ausbeute	Aussehen und Schmelzpunkt
Dithiodiglycolsäure- dihydrazid (III)	75,5 %	fbl. Nadeln F 110°

Di-(thioglycolyl)- hydrazin (II)	97 %	fbf. Blättchen F 150-51°
-------------------------------------	------	-----------------------------

Tabelle 4

Derivate der S-Phenacylthioglycolsäure.

Derivat	Ausbeute	Aussehen und Schmelzpunkt
3-Phenyl-1-thia-4,5-diaza- cyclohepten-3-on-(6) (XIX)	97 %	fbf. Kristalle F 215°
Asin des S-Phenacyl-thio- glycolsäuremethylesters (XX)	79,5 %	gelbe Tafeln F 114°

Tabelle 5

Aldehydderivate des Thioglycolsäurehydrazids nach der Gleichung: $R-CHO + H_2N-NH-CO-CH_2-SH \xrightarrow{H_2O} R-CH=N-NH-CO-CH_2-SH$

R-CHO	Ausbeute	R-CH=N-NH-CO-CH ₂ -SH Aussehen und Schmelzpunkt
Isobutyraldehyd	72,2 %	fbf. Kristalle F 128°
Diäthylacetaldehyd	37,6 %	fbf. Kristalle F 119°

Benzaldehyd	72,5 %	fbl. Nadeln F 122°
=====		
p-Methylbenzaldehyd	96 %	fbl. Kristalle F 183°
=====		
Anisaldehyd	69,5 %	fbl. Kristalle F 154°
=====		
o-Methoxybenz- aldehyd	87 %	fbl. Nadeln F 166°
=====		
p-Chlorbenz- aldehyd	83,4 %	fbl. Kristalle. sintern bei ca 170°
=====		
o-Chlorbenz- aldehyd	83 %	fbl. Kristalle F 136°
=====		
p-Dimethylamino- benzaldehyd	81 %	gelbl. Nadeln (halochrom) F 124°
=====		
4-Methyl- Δ^3 -tetra- hydrobenzaldehyd	28 %	fbl. Kristalle F 133-34°
=====		

Tabelle 6

Ketonderivate des Thioglycolsäurehydrazids nach der Gleichung: $R_1R_2=CO + H_2N-NH-CO-CH_2-SH \xrightarrow{-H_2O} R_1R_2=C=N-NH-CO-CH_2-SH$

$R_1R_2=CO$	Ausbeute	$R_1R_2=C=N-NH-CO$ HS-CH ₂
		Aussehen und Schmelzpunkt
=====		
Aceton (IV)	90,5 %	fbl. Blättchen F 92°
=====		

Methyläthylketon	75 %	fbl. Blättchen F 96°
Diäthylketon	82,5 %	fbl. Blättchen F 121°
Methylisobutylketon	90 %	fbl. Kristalle F 102°
Diisobutylketon	70,5 %	fbl. Nadeln F 95°
Cyclohexanon	75 %	fbl. Blättchen F 150°
Cyclohexanoncarbonsäure- 2-äthylester	72 %	fbl. Nadeln F 137°
Cyclohexyläthylketon	95 %	fbl. Kristalle F 86°
α-Tetralon	73,5 %	fbl. Nadeln F 133°
Acetessigsäureäthylester	52,5 %	fbl. rhomb. Krist. F 110-11°
Acetophenon	88 %	fbl. Blättch. bzw. Nadeln F 137°
α-Naphthylmethylketon	73 %	fbl. Nadeln F 180°
Propiophenon	98 %	fbl. Nadeln F 128-29°

p-Methylacetophenon

86,4 %

fb1. Kristalle
F 146°

=====

V.) Darstellung substituierter Thiophencarbonsäure-2-hydrazide.

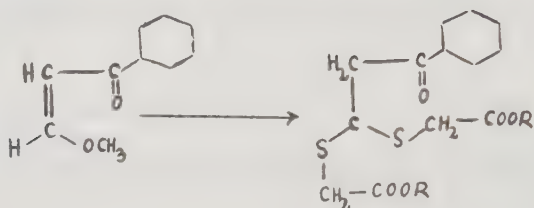
1.) Die Ausgangsprodukte.

Durch in unserem Labor ausgearbeitete neue Ringschlußmethoden sind eine Reihe substituierter Thiophencarbonsäure-2-ester zugänglich geworden. So kamen H. Fiesselmann und H. Habicht¹⁰⁾ durch Umsetzung von β -Ketoaldehyden, β -Ketoaldehyd-acetalen bzw. Hydroxymethylenketonen und Alkoxy-methylenketonen mit Thioglycolsäureester und nachfolgendem Ringschluß zu in 3- und 4-Stellung substituierten Thiophencarbonsäure-2-estern, H. Fiesselmann und E. Gründl¹¹⁾ entsprechend aus β -Diketonen zu Thiophencarbonsäure-2-estern, die in 3,4- und 5-Stellung substituiert sein können. Unser Ziel war, eine begrenzte Auswahl dieser Thiophen-körper in die Hydrazide zu überführen, um sie über die A z i d e dem Curtius'schen Abbau zu unterwerfen. Als Beispiele wählten wir den 3-Methyl-thiophencarbonsäure-2-methylester¹⁰⁾, 3,5-Dimethyl-thiophencarbonsäure-2-methylester¹¹⁾, 3-Phenyl-4-methyl-thiophencarbonsäure-2-methylester¹⁰⁾, 3-Phenyl-thiophencarbonsäure-2-methylester¹⁰⁾ und den 3-Phenyl-5-methyl-thiophencarbonsäure-2-methylester.¹¹⁾

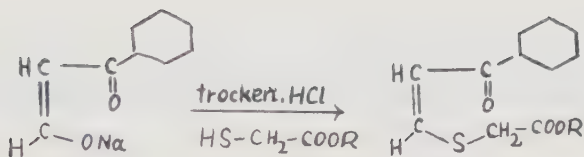
2.) Vereinfachte Darstellung des 3-Phenyl-thiophencarbonsäure-2-esters.

Das Hydroxymethylenacetophenon ist in freiem Zustand unbeständig. Um es mit Thioglycolsäuremethylester umsetzen zu können, wurde bisher¹⁰⁾ sein durch Claisen-kondensation gewonnenes Natriumsalz in etwas umständlicher Prozedur

in den Enoläther überführt und dann mit Thioglycolsäureester umacetalisiert.



Da uns an einer besseren Zugänglichkeit obigen Thiophencarbonsäureesters gelegen war und sich Mercaptale im Allgemeinen leichter bilden und beständiger sind als Acetale, lag es auf der Hand, zu prüfen, ob das Natriumsalz des Hydroxymethylenacetophenons sich nicht direkt mercaptalisieren lassen würde. Dies war tatsächlich der Fall. Bringt man also das trockene Natriumsalz in Anteilen in überschüssigen Thioglycolsäuremethylester und leitet unter Kühlen trockene HCl ein, so wird die freie Hydroxymethylenverbindung in statu nascendi in das (Carbomethoxy-methylmercapto)-methylen-acetophenon überführt, dessen Bildung und nicht etwa die des Vollmercaptals, durch das den ungesättigten Sulfiden dieser Reihe charakteristische ölige Dinitrophenylhydrazon¹⁰⁾ nachgewiesen werden kann. Man treibt dann die Salzsäure, nach Abtrennung des Reaktionwassers und des Kochsalzes, ab, bezieht in die Berechnung der zum Ringschluß nötigen Menge Na-Methylat den überschüssigen Thioglycolsäureester ein und erhält den 3-Phenyl-thiophencarbonsäure-2-methylester mit ca 29 % iger Ausbeute, bezogen auf das Natriumsalz des Hydroxymethylenacetophenons, während bisher eine Ausbeute von 18 %, bezogen auf das β,β-Bis-(Carbomethoxymethylmercapto)-propiophenon erhalten wurde. Die Methode der direkten Mercaptalisierung dürfte auch auf andere Natriumsalze von Ketoaldehyden und Hydroxymethylenketonen dieser Reihe anwendbar sein.



3.) Verhalten von 3-Phenyl-thiophen-2-carbonsäureester und 3-Phenyl-5-methyl-thiophen-2-carbonsäureester in konz. Schwefelsäure.

Beide oben genannten Ester zeigen, wie wir bemerkten, in konz. Schwefelsäure ein merkwürdiges Verhalten. Sie verseifen und decarboxylieren nämlich glatt in exothermer Reaktion und man kann nach einigem Stehenlassen durch Verdünnen mit Eiswasser die von H. Fiesselmann und H. Habicht ¹⁰⁾, bzw. H. Fiesselmann und E. Gründl ¹¹⁾ beschriebenen Verbindungen 3-Phenylthiophen und 3-Phenyl-5-methylthiophen in hoher Ausbeute isolieren.

4.) Den 3-Methyl-5-nitro-thiophen-2-carbonsäuremethylester (XXII) stellten wir als weiteres Ausgangsprodukt aus dem 3-Methyl-thiophen-2-carbonsäuremethylester nach der sogenannten Acetylnitratmethode ¹²⁾ dar, die fast ausschließlich in 2- oder 5-Stellung am Thiophenkern angreift. wir reinigten durch Destillation und erhielten ca 54 % an Rohprodukt, das aus Methanol umkristallisiert, fast farblose Nadeln vom Schmp. 64° bildet. Es sei hier gleich erwähnt, daß die Überführung des Esters in das Hydrazid nicht gelang. Gleichlaufend mit der Hydrazidbildung und wahrscheinlich noch schneller tritt mit positiver Wärmetönung unter Stickstoffentwicklung Reduktion der Nitrogruppe ein. Das Reaktionsprodukt verharzt dann weitgehend. Sehr geringe Mengen einer kristallinen Verbindung, gelbliche Nadeln, die unter Sublimation bei 96° schmelzen, Stickstoffgehalt gef. 7,09 % konnten wir noch nicht identifizieren.

Tabelle 7

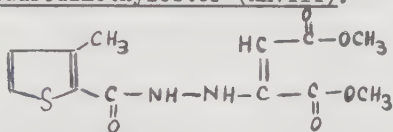
Übersicht über die dargestellten Thiophencarbonsäure-2-hydrazide.

$ \begin{array}{c} R_2 \quad R_1 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C} = \text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ R_3 \quad \text{S} \quad \text{CO-NH-NH}_2 \end{array} $	Ausbeute	Aussehen und Schmelzpunkt
$R_1 = \text{CH}_3$ $R_2 \text{ u. } R_3 = \text{H} \quad (\text{XXIII})$	83 %	fbl. Nadeln F 114°
$R_1 \text{ u. } R_3 = \text{CH}_3 \quad (\text{XXIV})$ $R_2 = \text{H}$	74 %	fbl. grobe Krist. F 112-13°
$R_1 = \text{C}_6\text{H}_5 \quad (\text{XXV})$ $R_2 \text{ u. } R_3 = \text{H}$	98 %	rhomp. Blättch. F 158-59°
$R_1 = \text{C}_6\text{H}_5 \quad (\text{XXVI})$ $R_2 = \text{CH}_3$ $R_3 = \text{H}$	77 %	fbl. Nadeln F 123°
$R_1 = \text{C}_6\text{H}_5 \quad (\text{XXVII})$ $R_2 = \text{H}$ $R_3 = \text{CH}_3$	78 %	Fbl. Nadeln F 122°

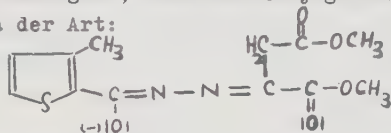
VI.) Einige Eigenschaften der Thiophencarbonsäure-2-hydrazide am Beispiel von XXIII und XXIV.

Bringt man XXIII, oder ein anderes, oben aufgeführtes Hydrazid in methanolischer Verdünnung vorsichtig mit Acetylendicarbonsäuredimethylester zusammen, so entsteht unter stürmischer Reaktion ein Additionsprodukt, das sofort in sehr reinen Kristallen ausfällt. Es sind α -Thenoyl-

hydrazo)-äthylen-dicarbonssäuredimethylester, in unserem Falle der α -(3-Methyl-thienoyl-(2)-)-hydrazo-äthylendi-carbonsäuredimethylester (XXVIII).



Diese Verbindungen färben sich in alkalischer Lösung intensiv gelb. Die gelbe Farbe verschwindet beim Ansäuern wieder. U.U. ist dieser Effekt auf eine im alkalischen Medium erzwungene, stärkere Konjugation der Doppelbindungen, etwa der Art:



zurückzuführen.

2.) Darstellung von 3,5-Dimethyl-thienyl-(2)-aldehyd nach der Methode von L. Kalb und O. Groß.¹³⁾

Eine etwas in Vergessenheit geratene, aber für manche Beispiele überraschend einfache Methode ist die von L. Kalb und O. Groß angegebene, vorsichtige Oxydation aromatischer Carbonsäurehydrazide zu aromatischen Aldehyden mit Kaliumhexacyanoferrat-(III) in konzentriertem Ammoniak. Schon Th. Curtius¹⁴⁾ hatte beim Stehenlassen von Benzhydrazid in alkalischer Lösung bei Einwirkung von Luftsauerstoff die Bildung von Benzal-benzoyl-hydrazin beobachtet, sie aber falsch gedeutet. A. Darapsky¹⁵⁾ war der erste, der Benzhydrazid in alkalischer Lösung mit Hypochloritlösung oxydierte. In beiden Fällen mußte der Aldehyd erst aus dem Hydrazon freige-macht werden. Nach der Methode von Kalb und Groß entsteht er, wenigstens bei vielen Beispielen und dann wiederum nur zum Teil in freier Form. Lösten wir in unserem Falle einen kleinen Ansatz des Hydrazids XXIV in wenig Methanol in der Wärme und gossen ihn in feinem Strahle unter kräftigem Rühren in eine Lösung von Kaliumhexacyanoferrat-(III) in viel konz.

Ammoniak, so trat unter Stickstoffentwicklung sofort Reaktion ein und es bildete sich eine hellgelbe Trübung, die von fein verteiltem Niederschlag herrührte. Oben schied sich der Aldehyd als rotgelb gefärbtes Öl ab und wurde sofort mit Äther aufgenommen. Nach gründlichem Ausäthern wurde der Äther abgetrieben, wobei sich neben dem Aldehyd mitaufgenommene Säure kristallin abschied. Wir bestimmten den erhaltenen Aldehyd als Dinitrophenylhydrazon und erhielten danach etwa 33 % d. Th. Wenn man bedenkt, daß in unserem Labor ¹⁶⁾ derselbe Aldehyd auf dem Wege Ester-Säure- Säurechlorid- N-Methylanilid mit etwa 40 % iger Ausbeute erhalten wurde, so gestaltet sich doch die Kalb- und Groß'sche Methode, die wahrscheinlich auf die anderen, oben angegebenen Hydrazide ausdehnbar ist, sehr einfach und relativ ergiebig.

VII.) Substituierte Thiophen-2-carbonsäure-azide; Darstellung und Eigenschaften.

Die Carbonsäure-azide werden zweckmäßig durch Nitrosierung der Carbonsäurehydrazide mit salpetriger Säure in der Kälte dargestellt.

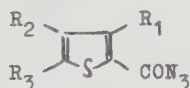


Meist sind es feste Substanzen, die man unter Umständen bei tiefen Temperaturen sogar umkristallisieren kann, sofern ihr Stickstoffgehalt unter 25 % liegt. Überschreitet der Azidstickstoff diese Grenze, so ist es geraten, die entstehenden Säureazide sogleich in überschichtetem Äther aufzunehmen und die nicht zu konzentrierte Lösung weiterzuverarbeiten. Geht man von den Carbonsäuren selbst aus, so empfiehlt sich die Methode von C. Naegeli ¹⁷⁾, bei der man die Carbonsäurechloride mit aktiviertem Natriumazid zu den Carbonsäureaziden umsetzt. Da bei der Reaktion des Säurechlorids mit NaN_3 höhere Temperaturen nötig sind, so isoliert man in diesem Eintopfverfahren nicht die Säureazide, sondern erhält gleich die Isocyanate. Wir stellten

unsere Säureazide aus den Hydraziden in Eisessig dar, in verdünnter Mineralsäure sind die Hydrazide zu wenig löslich. Die Azide fallen bei ihrer Bildung aus und können als feste Substanzen isoliert und im Vacuumexsiccator getrocknet werden. Wir konnten in keinem Falle eine spontane Zersetzung beobachten. Beim Erhitzen auf dem Metallspatel oder dem Drahtnetz zeigten sich gewisse typische Unterschiede. Während die methylsubstituierten Azide nur schwach verpufften, zeigten die phenylsubstituierten Carbonsäureazide eine höhere Brisanz und brannten etwa wie Schwarzpulver ab, wenn sie über freier Flamme erhitzt wurden. Die Bildung der Azide erfolgt mit großer Wärmetönung. So kann es vorkommen, daß bei ungenügender Kühlung, besonders bei der Darstellung der methylsubstituierten Azide, das Reaktionsgemisch nach anfänglicher Verzögerung der Umsetzung sich bis 40° erhitzt, ohne daß dabei nennenswerte Zersetzung der Azide eintreten braucht. In solchen Fällen erhält man die Azide in grobkristalliner Form.

Tabelle 8

Übersicht über die dargestellten Thiophencarbonsäure-2-azide.



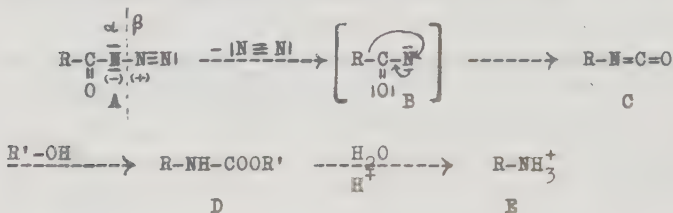
	Ausbeute	Aussehen
$R_1 = \text{CH}_3$ $R_2 \text{ u. } R_3 = \text{H} \text{ (XXIX)}$	83,8 %	fbl. tiefschm. Kristalle
$R_1 \text{ u. } R_3 = \text{CH}_3$ $R_2 = \text{H} \text{ (XXX)}$	90,5 %	rhombische Kristalle
$R_1 = \text{C}_6\text{H}_5$ $R_2 \text{ u. } R_3 = \text{H} \text{ (XXXI)}$	81,6 %	fbl. Kristallpulver

$R_1 = C_6H_5$		fbf.
$R_2 = CH_3$		Kristall-
$R_3 = H$ (XXXII)	87,2 %	pulver
=====		
$R_1 = C_6H_5$		fbf.
$R_2 = H$		Kristall-
$R_3 = CH_3$ (XXXIII)	98,9 %	pulver
=====		

VIII.) Der Curtius'sche Abbau.¹⁸⁾

1.) Der klassische Verlauf des Säureazidabbaus nach Th.

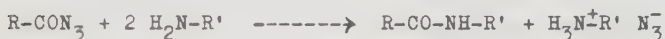
Curtius läßt sich mit folgendem Formelschema wiedergeben:
19) 20) 21)



Die leichte Abspaltung von N_2 aus A erklärt sich durch die große Bildungstendenz des energetisch begünstigten, stabilen, energiearmen Stickstoffmoleküls. Ist die Aktivierungsenergie zur Trennung der Stickstoffbindung alpha-beta erreicht, so nimmt die Reaktion einen streng monomolekularen Verlauf. Das Stickstoffatom der Zwischenstufe B besitzt ein Elektronensextett. Es erstrebt sofort einen Bindungszustand, der ihm ein Oktett zurückgibt. Dies erreicht es, indem es das Elektronenpaar der Bindung R-CO für sich beansprucht und dafür mit einem freien Elektronenpaar eine Doppelbindung zur -CO- Gruppe ausbildet. So entsteht das Isocyanat C. Alle Varianten des Curtius'schen Abbaus verlaufen über C. Th. Curtius selbst setzte mit absolutem Alkohol zum Urethan D um, das er mit Salzsäure zum Aminhydrochlorid E spaltete.

2.) Anormales Verhalten von Carbonsäureaziden in einigen stark basischen Lösungsmitteln, speziell, Verhalten von 3-Methyl- (XXIX) und 3,5-Dimethyl-thiophencarbonsäure-2-azid (XXX) in heißem Hydrazinhydrat.

Erhitzt man Benzazid in Morpholin oder Piperidin, so tritt statt der erwarteten Abspaltung von Stickstoff unter Bildung von Phenylisocyanat folgende Austauschreaktion mit dem Lösungsmittel ein:¹⁹⁾



Hier verhält sich Benzazid wie ein Säurehalogenid. Als wir durch Erhitzen der Azide XXIX und XXX in Hydrazinhydrat den üblichen Abbau unter Bildung von symmetrisch substituiertem Harnstoff oder eventuell von substituiertem Semicarbazid erwarteten, waren wir zunächst überrascht, als wir statt dessen in großer Reinheit die Hydrazide XXIII und XXIV zurückbekamen. Diese gaben dieselben Acetonverbindungen N-Isopropyliden-3-methyl-thiophencarbonsäure-2-hydrazid, bzw. N-Isopropyliden-3,5-dimethyl-thiophencarbonsäure-2-hydrazid XXXIV und XXXVI, wie sie auch direkt aus den Ausgangshydraziden erhalten wurden. Ebenso stimmte die Cyclohexanonverbindung von XXIII (XXV) mit der Cyclohexanonverbindung des auf obigem Wege zurückerhaltenen Hydrazids überein. Mithin gehört Hydrazinhydrat zu den Lösungsmitteln obiger Reihe. Bemerkenswert ist der Unterschied in der Reaktionsweise zwischen Carbonsäureazid und Carbonsäurehalogenid mit Hydrazin. Während Carbonsäurehalogenide hauptsächlich unter Bildung von symmetrisch diacylierten Hydrazinen reagieren, konnten wir bei obigen Umsetzungen von XXIX und XXX keine Di-thenoyl-hydrazine isolieren. Der Grund ist wohl darin zu suchen, daß die Reaktionsfähigkeit der Carbonsäure-azid-gruppierung im Sinne obiger Umsetzungen wegen der mesomeren Stabilisierung:



gegenüber den Säurehalogeniden herabgesetzt ist.²²⁾ Die Säurehalogenide können wegen der großen Elektronenaffinität des Halogenatoms eine Mesomerie der Art:



nicht eingehen.

3.) Bisherige Anwendung des Curtius'schen Abbaus auf Thiophen-2-carbonsäuren

O. Stadler²³⁾ und später W. Steinkopf und G. Lützkendorf²⁴⁾ hatten durch Reduktion von Mononitrothiophen mit Zinn bzw. SnCl_2 in alkoholischer, bzw. wäßriger Salzsäure ein Thienylamin-hydrochlorid - Zinn (IV) - chlorid - doppelsalz erhalten. Durch Fällung des Zinns mit Schwefelwasserstoff kamen sie zum Thienylamin-hydrochlorid. Die Stellung der Amino-Gruppe am Thiophenring war aber ungewiß. Th. Curtius und H. Thyssen²⁵⁾ versuchten, durch einen Abbau des Thiophencarbonsäure-2-azids via Urethan zur Konstitutionsaufklärung beizutragen. Die Autoren scheiterten daran, daß das Urethan schwer verseifte und die deshalb angewandten Gewaltmittel-Spaltung mit wäßriger Salzsäure im Bombenrohr - dem zweifellos intermediär gebildeten Amin-hydrochlorid nicht gut bekamen, es zersetzte sich völlig. Dies ist, unseres Wissens, der einzige Versuch geblieben, das 2-Aminothiophen durch Curtius'schen Abbau darzustellen.

4.) Darstellung substituierter N,N'-Bis-thien-2-yl-carbodi- amide.

Isocyanate reagieren mit Wasser zu substituierten, symmetrischen Harnstoffen:



Die Tendenz zur Bildung des Harnstoffs ist so groß, daß alle anderen Reaktionsmöglichkeiten des Isocyanats dabei

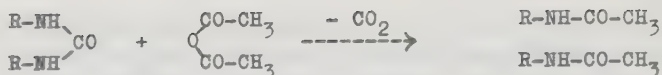
zurückgedrängt werden. Wir zersetzten deshalb unsere subst. Thiophencarbonsäure-2-azide teilweise in nur schwach verdünnter Essigsäure, da sie sich in Wasser nur schlecht lösen und wir eine heterogene Umsetzung vermeiden wollten, ohne daß nennenswerte Anteile an Acetylaminothiophenen zu bemerken waren, was immerhin nach dem Schema:



möglich gewesen wäre. Wahlweise zersetzten wir auch die Azide zunächst in Pyridin, worin sowohl sie, als auch die Isocyanate gut löslich sind und ließen erst dann mit Wasser reagieren, wobei wir die substituierten Harnstoffe praktisch quantitativ erhielten.

Das N,N'-Bis-(3-Methyl-thien-2-yl)-carbodiimid (XXXVII) stellten wir durch Zersetzung von XXIX in siedender, verdünnter Essigsäure in 94 % iger Ausbeute dar. Aus Glycolsäurebutylester sind es farblose, feine Nadeln vom Schmp. 238° . In diesem Falle und bei den folgenden Homologen kristallisiert der Harnstoff bereits kurze Zeit nach Beginn der Zersetzung, die im Mittel bei $70 - 80^{\circ}$ beginnt und dann exotherm weiterverläuft, aus. Es macht dann einige Schwierigkeiten, die Reaktion zu Ende zu führen, da der voluminöse Niederschlag das freie Entweichen des abgespaltenen Gases stört. Hier liegt der Vorteil der Zersetzung in Pyridin, bei der während der Umsetzung zum Isocyanat eine homogene Lösung vorliegt. Es ist bei allen thermischen Zersetzungen der Säureazide, unserer Erfahrung nach, anzuraten, dem Ansatz einige Vacuumsiedesteine beizufügen, an denen sich dann sichtbar das abgespaltene N_2 und CO_2 entwickelt.

Das N,N'-Bis-(3,5-Dimethyl-thien-2-yl)-carbodiimid (XXXVIII) erhielten wir auf ähnliche Weise in 91 % iger Ausbeute aus XXX. Aus Alkohol sind es farblose Nadeln, die sich bei 254° zersetzen. Daß der Harnstoff mit Acetanhydrid flüchtig ist, stellten wir fest, als wir versuchten, durch Umsetzung der beiden in der Hitze zu der Acetylaminoverbindung zu kommen:



was uns aber, wahrscheinlich wegen zu milder Reaktionsbedingungen, (siedendes Acetanhydrid) nicht gelang.

Das N,N'-Bis-(3-Phenyl-thien-2-yl)carbodiimid (XXXIX) stellten wir günstiger so dar, daß wir das Azid XXXI zunächst in pyridinischer Lösung vorsichtig zum Isocyanat zersetzten, die Reaktion durch kurzes Sieden vervollständigten und dann auf die Lösung Wasser einwirken ließen, wobei unter lebhafter Reaktion der Harnstoff mit praktisch quantitativer Ausbeute entsteht. Aus Butanol erhielten wir farblose Nadeln, die sich bei 248-49° zersetzten.

Das N,N'-Bis-(3-Phenyl-4-methyl-thien-2-yl)-carbodiimid (XL) entsteht durch Zersetzung von XXXII in wäßriger Essigsäure, wie oben beschrieben, in 90 % iger Ausbeute und stellt, aus Glycolsäurebutylester umkristallisiert, farblose, feine Nadeln vom Zersetzungspunkt 250° dar. Ähnlich stellten wir das

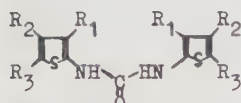
N,N'-Bis-(3-Phenyl-5-methyl-thien-2-yl)-carbodiimid (XLI) dar. Die Ausbeute liegt bei 89 %. Es besteht, nach Umkristallisieren aus Butanol aus feinen, verfilzten Nadeln, die sich bei 220° zersetzten.

5.) Gemeinsames der dargestellten substituierten Harnstoffe.

Allen dargestellten substituierten Harnstoffen ist zunächst die Zersetzung bei über 200° gemeinsam, die wohl von ihrem langgestreckten Molekülbau herrührt. Aus ähnlichem Grunde und wegen ihrer Amidbindungen sind sie in organischen Lösungsmitteln unpolaren Charakters nur sehr wenig löslich. Aus hochsiedenden Alkoholen und Estern könne sie umkristallisiert werden, allerdings unbequem, da sie voluminös in sehr feinen, dünnen Nadeln kristallisieren.

Tabelle 8

Übersicht über die dargestellten N,N'-Bis-(thien-2-yl)-carbodiimide.

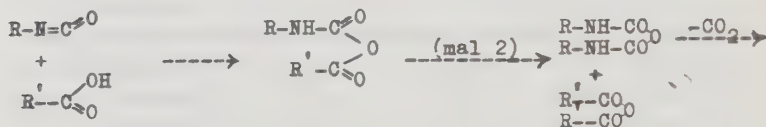
		Ausbeute	Aussehen und Schmelzpunkt
$R_1 = \text{CH}_3$ (XXXVII) $R_2 \text{ u. } R_3 = \text{H}$		94 %	fbl. feine Nadeln F 238°
$R_1 \text{ u. } R_3 = \text{CH}_3$ (XXXVIII) $R_2 = \text{H}$		91 %	fbl. Nadeln Zp. 254°
$R_1 = \text{C}_6\text{H}_5$ (XXXIX) $R_2 \text{ u. } R_3 = \text{H}$		98,2 %	fbl. Nadeln Zp. 248-49°
$R_1 = \text{C}_6\text{H}_5$ (XL) $R_2 = \text{CH}_3$ $R_3 = \text{H}$		90 %	fbl. Nadeln Zp. 250°
$R_1 = \text{C}_6\text{H}_5$ (XLI) $R_2 = \text{H}$ $R_3 = \text{CH}_3$		89 %	fbl. Nadeln Zp. 220°

IX.) Der Azidabbau über die Acylamine.

1.) Allgemeines.

Während der klassische Curtius'sche Abbau über die Urethane wegen seines, für manche Beispiele, glatten Verlaufs noch häufige Verwendung findet, empfehlen sich bei der Darstel-

lung speziell säureempfindlicher Amine andere Varianten. Das sehr reaktionsfreudige Isocyanat setzt sich z.B. mit Carbonsäuren zu N-Acyl-aminoverbindungen um. (Siehe S 29) Als Nebenprodukte entstehen bei dieser Umsetzung die symmetrischen Harnstoffe. Den Verlauf stellt man sich folgendermaßen vor:

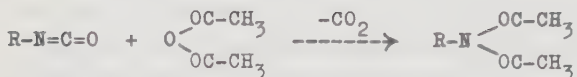


Das gemischte Carbonsäure - Carbamidsäure-anhydrid disproportioniert sich zu Carbonsäureanhydrid und Carbamidsäureanhydrid, wobei letzteres unter CO_2 -Verlust den Harnstoff bildet.²⁶⁾

2.) Anwendung auf unsere substituierten Thiophencarbonsäure-2-azide.

Die Bildung der symmetrischen Harnstoffe ist bei Umsetzungen aromatischer Isocyanate bevorzugt. In besonderem Falle scheint dies für unsere substituierten Thiophen-2-isocyanate zu gelten; denn wir erhielten durch Abbau in Eisessig-Acetanhydrid 1:3 stets beträchtliche Anteile des jeweiligen symmetrischen Harnstoffs neben der Acetylaminoverbindung, obwohl ein Zusatz von Acetanhydrid die Bildung von symmetrischen subst. Harnstoff weitgehend hintanhaltend soll.²⁶⁾ Wir fanden schließlich, daß die Bildung von Harnstoff vermieden wird, wenn man die Azide in überschüssigem Pyridin mit Acetanhydrid- Eisessig 3:1 zersetzt. Durch Behandlung mit Wasser, nach eventuellem vorherigem Abdestillieren des Pyridins unter vermindertem Druck, erhält man die rohen Acetylaminoverbindungen meist als Schmier, sie enthalten

noch, neben anderen Produkten, Diacetylaminoverbindungen, die nach:



entstehen. Durch Hydrolyse gehen sie in die Monoacetylaminoverbindungen über. Läßt man nicht genügend hydrolysieren, so können sie sogar zum Hauptprodukt werden.

2-Acetyl-amino-3-methyl-thiophen (XLII) erhielten wir in 71 % iger Ausbeute durch Abbau von XXIX in Pyridin mit Acetanhydrid-Eisessig. Die Gasabspaltung beginnt an den Vacuumsiedesteinen bei ca 80° und steigert sich dann selbst zu einer lebhaften N₂ - und CO₂ - Entwicklung. Es genügt, wenn man den Ablauf der Reaktion aufmerksam verfolgt und gegebenenfalls dann etwas kühlt, wenn sie zu heftig zu werden droht. Man führt sie schließlich durch 1-2 stündiges Sieden zu Ende. Das reine XLII stellt farblose Rhomben bzw. Nadeln vom Schmp. 131-32° dar. Läßt man auf das Zersetzungsprodukt des Abbaus kein, oder nur ungenügend lange Wasser, bzw. verd. Sodalösung einwirken, so erhält man das N,N-Diacetyl-amino-3-methyl-thiophen (XLIII), das man durch Destillation isolieren kann. Wir erhielten es neben der Mono-acetylaminoverbindung XLII als farbloses Öl in einer Ausbeute von ca 50 %, wenn wir ein in Pyridin mit Eisessig-Acetanhydrid thermisch zersetztes XXIX unmittelbar nach dem Einrühren in Eiswasser in Methylenchlorid aufnehmen und aufarbeiteten. Die bei 92°/0,2 mm bzw. 96°/0,4 mm siedende Flüssigkeit ist einige Zeit beständig, dann tritt Zersetzung unter Verfärbung ein. Mit verdünnter HCl oder verdünnter Sodalösung in der Kälte erhält man die Monoacetylaminoverbindung XLII unter Wärmetönung.

2-Acetyl-amino-3,5-dimethyl-thiophen (XLIV) entsteht, ähnlich wie XLII, doch zogen wir es in diesem Falle vor, den Ansatz nach beendeter Zersetzung und Behandlung mit Wasser in Methylenchlorid aufzunehmen und in einem Säckelkolben zu destillieren. Wir fingen zwischen 140-73°/11-12 mm

auf und erhielten so 71 % an XLIV. Aus stark verdünntem Alkohol kristallisieren farblose Nadeln vom Schmp. 96° . 2-Acetylamino-3-phenyl-thiophen (XLV). Hier machten wir die experimentelle Erfahrung, daß es besser ist, XXXI zunächst in trockenem Pyridin zu zersetzen. Dann gaben wir in die heiße Lösung zunächst das Acetanhydrid. Es trat erst dann Reaktion ein, als wir den Anteil an Eisessig zugaben. Das Verhalten des Isocyanats gegen Acetanhydrid allein beweist, daß der Zusatz von Eisessig nötig ist, um eine rasche Reaktion des Isocyanats herbeizuführen. Erhitzt man es nämlich in Pyridin nur mit Acetanhydrid, so tritt eine ziemliche Zersetzung unter Dunkelfärbung ein. Das reine XLV erhält man nach oftmaligem Ausziehen des Rohprodukts mit siedendem Wasser oder siedendem, stark verdünntem Alkohol in ca 55 % iger Ausbeute in Gestalt farbloser Nadeln vom Schmp. $142,5^{\circ}$.

2-Acetylamino-3-phenyl-4-methyl-thiophen (XLVI) stellten wir analog XLIII dar. Durch oftmaliges Extrahieren des Rohproduktes mit heißem, stark verdünntem Alkohol erhielten wir XLVI als farblose Nadeln, bzw. langgestreckte, rhombische Blättchen vom Schmp. 172° in einer Ausbeute von 69 %.

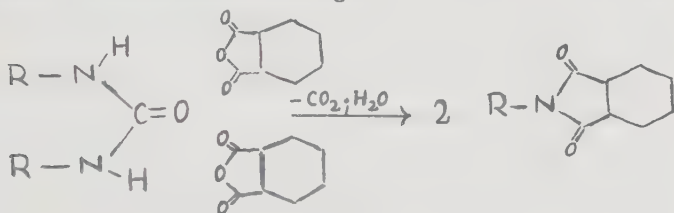
2-Acetylamino-3-phenyl-5-methyl-thiophen (XLVII). Die Zersetzung von XXXIII in der üblichen Weise lieferte XLVII in ca 76 % iger Ausbeute. In Acetanhydrid- Eisessig allein zersetzt beträgt die Ausbeute 32,5 - 37,9 %, daneben erhält man den symmetrisch substituierten Harnstoff XLI in 57-64 % iger Ausbeute. Aus stark verdünntem Alkohol erhält man XLVII als farblose Nadeln, aus Butylacetat sind sie sternförmig verwachsen vom Schmp. 130° .

Übersicht über die dargestellten Acetylaminoverbindungen siehe Tabelle 9.

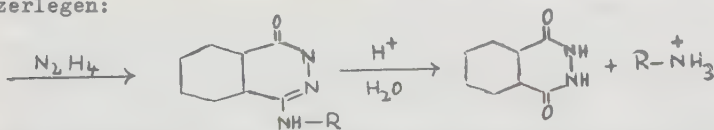
X.) Darstellung substituierter 2-N-Phthaloylamino-thiophene.

1.) Methode von R.H.F. Manske²⁷⁾

Der Curtius'sche Abbau über die substituierten Harnstoffe war früher oft deshalb nicht zu beschreiten, weil die Spaltung der Harnstoffe in Säuren außerordentlich langsam und zähe verläuft und Bedingungen erfordert, die speziell säureempfindliche Amine nicht überstehen. R.H.F. Manske gelang es, durch Umsetzung der symmetrischen Harnstoffe mit Phthalsäureanhydrid in der Schmelze zu substituierten Phthalimiden zu gelangen und so den Curtius-Abbau mit der Gabriel-synthese zu verknüpfen. Die in ausgezeichnete Ausbeute entstehenden Phthalimidoverbindungen



sind zwar mit Säuren ebenfalls nur schwer hydrolytisch zu spalten, setzen sich aber spielend mit Hydrazin um, das locker gebundene Addukt läßt sich durch kurze Behandlung mit Salzsäure in Aminhydrochlorid und Phthalsäurehydrazid zerlegen:



Man vertreibt also gewissermaßen im subst. Harnstoff das Kohlensäureanhydrid durch Phthalanhydrid bei höherer Temperatur und macht sich bei der folgenden Spaltung die große Bildungstendenz des aromatischen Phthalazinringes zunutze.

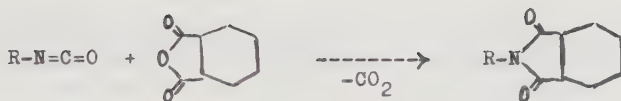
2-N-Phthaloylamino-3-methyl-thiophen (XLVIII). Schmolzen wir berechnete Mengen des Harnstoffs XXXVI und Phthalsäureanhydrid zusammen, so trat unter lebhafter CO_2 -Abspaltung

Reaktion ein und wir erhielten nach Abklingen der Reaktion aus der gelben Schmelze XLVIII in 77 % iger Ausbeute. Aus Glycolsäurebutylester erhält man die reine Verbindung in schwach gelben Nadeln vom Schmp. 174° , wobei schon bei ca 170° Sublimation zu Rhomben und Nadeln zu beobachten ist. 2-N-Phthaloylamino-3,5-dimethyl-thiophen (XLIX). Durch Reaktion von XXXVII mit Phthalsäureanhydrid in der Schmelze erhielten wir nach der Umsetzung eine rotgelbe Schmelze von XLIX, die nach einmaligem Umkristallisieren aus Isopropanol fast 79 % an XLIX lieferte. Es stellt nach weiterer Reinigung gelbliche Blättchen vom Schmp. 175° dar, vorher beobachtet man ab etwa 130° Sublimation.

2-N-Phthaloylamino-3-phenyl-5-methyl-thiophen (L). Erhitzt man berechnete Mengen XLI und Phthalsäureanhydrid, beide innig miteinander verrieben, so erhält man unter CO_2 -Abspaltung eine besonders intensiv orangegelbe Schmelze. Nach einmaligem Umkristallisieren aus Glycolsäurebutylester kann man L in 82 % iger Ausbeute fassen. Die reine Verbindung besteht aus goldgelben Blättchen vom Schmp. 152° . Die Farbvertiefung gegenüber obigen Homologen erklärt sich aus dem Beitrag, den die Phenylgruppe zum konjugierten System beisteuert.

2.) Modifizierung der R.H.F. Manske'schen Methode durch M. Aeberli u. H. Erlenmeyer²⁸⁾

Obige Autoren modifizierten die R.H.F. Manske'sche Methode, indem sie die subst. Phthalimide nicht über die Harnstoffe, sondern über die Isocyanate darstellten. In der Praxis sieht das so aus, daß man das betreffende Carbonsäureazid mit Phthalsäureanhydrid in Pyridin erhitzt, wobei das gebildete Isocyanat im heißen Pyridin mit Phthalsäureanhydrid zur N-Phthaloylverbindung reagiert. Auf den ersten Blick scheint diese Methode der älteren Manske'schen überlegen zu sein, jedoch stellten wir gerade im Hinblick auf die von uns durchgeführten Beispiele fest, daß dies nicht der Fall sein muß.



Folgende Gründe sprechen für die ältere Methode:

a) Die Umsetzung von Phthalsäureanhydrid mit dem Isocyanat erfolgt in Pyridin nicht immer befriedigend, mit dem Harnstoff bei der höheren Temperatur der Schmelze aber erfolgt glatte Reaktion.

b) Der Harnstoff als Zwischenprodukt ist sehr bequem und praktisch quantitativ zugänglich, es braucht nicht wasserfrei gearbeitet zu werden und die etwas umständliche Aufarbeitung der Phthaloylaminoverbindung aus dem außerdem teuren Pyridin entfällt.

3.) Anwendung auf unsere subst. Thien-2-yl-isocyanate.

Bis auf das Beispiel:

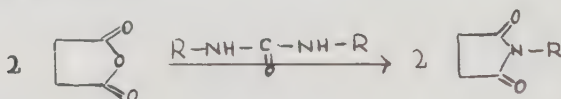
3-Methyl-thien-2-yl-isocyanat (LI), das wir in 98 % iger Ausbeute durch Zersetzung des Azids XXIX als empfindliche, stark lichtbrechende Flüssigkeit vom K_{p11} 68° , bzw. K_{p10} 66° erhielten und durch Überführen in den

N-(3-Methyl-thien-2-yl)-carbaminsäurecyclohexylester (LII), farblose Nadeln vom Schmp. 94° , näher charakterisierten, isolierten wir unsere Isocyanate nicht in Substanz. Dagegen stellten wir die Phthaloylaminoverbindungen XLVIII, XLIX und L nach dem Eintopfverfahren von M. Aeberli und H. Erlenmeyer aus den Aziden XXIX, XXX und XXXIII über die nichtgefassten Zwischenstufen der Isocyanate dar. XLVIII erhielten wir in ca 64 % iger Ausbeute, XLIX in ca 71 % d. Th. und die analoge Umsetzung zu L lieferte 76 % d. Th.

XI.) Darstellung substituierter 2-N-Succinoylamino-thiophene.

Wie wir fanden, lassen sich symmetrisch substituierte Harnstoffe, ähnlich der Manske'schen Methode mit Bern-

steinsäureanhydrid in die entsprechenden Succinoylamino-
verbindungen unter Verdrängung von CO_2 und Abspaltung von
Wasser überführen. Statt des Anhydrids setzten wir bald
die Säure selbst ein, die unter den Bedingungen der Re-
aktion leicht Wasser unter intermediärer Bildung des An-
hydrids abspaltet.



2-N-Succinoylamino-3-methyl-thiophen (LIII). Die Verbindung
erhielten wir durch Schmelzen eines innigen Gemisches von
N,N'-Bis-(3-Methyl-thien-2-yl)-carbodiimid (XXXVI) und Bern-
steinsäure und isolierten nach der unter Wasser- und CO_2 -
Abspaltung verlaufenden Reaktion LIII in ca 77 % iger Aus-
beute. Aus Wasser erhält man farblose Nadeln vom Schmp. 138°

2-N-Succinoylamino-3,5-dimethyl-thiophen (LIV). Wir stellten
es auf analoge Weise aus N,N'-Bis-(3,5-Dimethyl-thien-2-yl)-
carbodiimid (XXXVII) dar und erhielten LIV in 67 % d. Th.
Aus Wasser sind es schwach gelbliche Nadeln vom Schmp. $134,5^\circ$

Saure Spaltung der N-Succinoylaminoverbindungen.

Wir stellten fest, daß die saure Spaltung der Verbindungen
LIII und LIV zwar in Salzsäure oder halbverdünnter Phos-
phorsäure ziemlich schnell verläuft und wir durch alkalisch-
Stellen und Ausäthern einen Anteil des jeweiligen freien
Amins erhalten konnten, jedoch eignet sich diese Methode
für unsere Beispiele, wegen der großen Empfindlichkeit der
entstehenden Amine gegen wäßrige Säuren nur wenig. Dagegen
ist der Weg Azid - subst. Harnstoff - Succinoylaminover-
bindung- kurze saure Hydrolyse für andere Beispiele sicher
von Vorteil.

Tabelle 9

Übersicht über die dargestellten 2-N-Acylamino-thiophene

	Ausbeute	Aussehen und Schmelzpunkt
2-Acetyl-amino-3-methyl- thiophen (XLII)	71 %	fbf. Nadeln F 131-32°
2-Diacetyl-amino-3-methyl- thiophen (XLIII)	50,7 %	fbf. Flüssigk. Kp _{0,2} 92°
2-Acetyl-amino-3,5-dimethyl- thiophen (XLIV)	71 %	fbf. grobe Krist. F 96°
2-Benzoyl-amino-3,5-dimethyl- thiophen (LXI)	65 %	fbf. abgefl. Ndl. F. 155°
2-Acetyl-amino-3-phenyl- thiophen (XLV)	55,3 %	fbf. Nadeln F 142,5°
2-Acetyl-amino-3-phenyl- 4-methyl-thiophen (XLVI)	69,2 %	fbf. Nadeln F 172°
2-Acetyl-amino-3-phenyl- 5-methyl-thiophen (XLVII)	75,7 %	fbf. Nadeln F 130°
2-Phthaloyl-amino-3-methyl- thiophen (XLVIII)	a) 63,8 % b) 77,2 %	gelbf. Nadeln F 174°
2-Phthaloyl-amino-3,5-di- methyl-thiophen (XLIX)	a) 70,8 % b) 78,8 %	gelbf. Nadeln F 175°
2-Phthaloyl-amino-3-phenyl- 5-methyl-thiophen (L)	a) 76,5 % b) 82,4 %	goldgelbe Ndl. F 152°

a) dargest. nach R.H.F. Manske; b) dargest. nach M.Aeberli

2-Succinoylamino-3-methyl- thiophen (LIII)	76,9 %	fbl. Nadeln F 138°
=====		
2-Succinoylamino-3,5-di- methyl-thiophen (LIV)	67 %	schw. gelbl. Ndln. F 134,5°
=====		

XII.) Darstellung von Aminothiophenen aus N-Acylamino-thiophenen.

1.) Saure wäßrige Hydrolyse.

P. Chabrier, M^{lle} B. Tchoubar und M^{me} Tellier - Dupré²⁹⁾ sind unseres Wissens die einzigen Autoren, die ein 2-N-acetylaminothiophen erfolgreich mit wäßriger Salzsäure spalteten und daraus kristallin das Amin-hydrochlorid erhielten. Sie gingen dabei vom 2-Acetyl-amino-5-methyl-thiophen aus, das sie durch Beckmann'sche Umlagerung aus dem Oxim des 2-Acetyl-5-methyl-thiophens gewonnen hatten. Nach Einwirkung von 10 ml Salzsäure von 21° Baumé (ca 33 % ig) auf 2 g Substanz in der Wärme, bis " ein schwacher Geruch nach Schwefelwasserstoff" auftrat, was nach etwa 10 min der Fall war, wurde im Vacuum in der Kälte eingengt, wobei schließlich das Amin-hydrochlorid auskristallisierte. (F 149-50°). " Eine längere Erhitzung des Hydrochlorids in saurem Medium führt zur totalen Zersetzung der Substanz, wobei Schwefelwasserstoff frei wird und sich Harze bilden".

2.) Eigene Versuche hierzu.

Erhitzten wir eine kleine Menge von 2-N-Acetyl-amino-3-methyl-thiophen (XLII) mit 33 % iger Salzsäure nur wenige Minuten lang, so war die Abspaltung der Essigsäure offenbar schon vollzogen, die Lösung hatte sich rotbraun gefärbt und beim Abkühlen kristallisierte kein XLII mehr aus. Wir gossen die Lösung auf ein Uhrglas und dunsteten im Vacuum über Ätzkali ein, ein anderes Mal beließen wir

im Kölbchen und dunsteten analog der Vorschrift obiger Autoren im Vacuum ein. Jedoch selbst bei vorsichtigstem Arbeiten gelang es nicht, ein einigermaßen zu reinigendes Rohprodukt zu erhalten. Immer war ein großer Teil verharzt und verhinderte damit zäh die Isolierung von Kristallen. Diese Ergebnisse legen den Schluß nahe, daß abgesehen von der möglicherweise noch größeren Empfindlichkeit unseres Beispiels, der Erfolg der Operation von gewissen Zufälligkeiten abhängt, die in der Vorschrift obiger Autoren keine Erwähnung gefunden haben.

3.) Spaltung substituierter 2-N-Acetyl-amino-thiophene durch saure Alkoholyse.

Wie wir hingegen fanden, besteht die schonendste Darstellung der 2-Aminothiophen-hydrochloride in einer Umsetzung der Acetylaminoderivate mit Methanol bei Gegenwart trockener HCl. Der Acetylrest wird hier nicht als Essigsäure abgespalten, sondern bildet mit Methanol Methylacetat. Unserer Meinung nach besteht die Hauptgefahr bei der sauren, wäßrigen Spaltung darin, daß das gebildete Amin-hydrochlorid in der Hitze doch teilweise als freies Amin vorliegt und dann natürlich sogleich verharzt. Bei Abwesenheit von Wasser aber bleibt es in der stabilen Salzform erhalten.

2-Amino-3-methyl-thiophen-hydrochlorid (LV). Erhitzt man XLIII in überschüssiger, 4n methanolischer Salzsäure 2 Stunden auf Rückfluß, so färbt sich im Verlauf der Reaktion die anfangs farblose Lösung hellrot, aber es entwickelt sich kaum H_2S . Nach dem Abziehen der methanolischen HCl erhält man ein hellbraunes Öl, das, unter Feuchtigkeitsabschluß sich selbst überlassen, nach einiger Zeit kristallin wird. Aus ihm kann man durch Abpressen auf Ton im Exsiccator das rohe LV in 80 % iger Ausbeute erhalten. Schwierigkeiten bereitet die weitere Reinigung. Aus sehr wenig methanolischer HCl unter Tiefkühlung erhielten wir schließlich längliche, fast rechteckige Blättchen vom Schmp. $54-55^{\circ}$, die sehr hygroskopisch sind.

2-Amino-3,5-dimethyl-thiophen-hydrochlorid (LVI). Ebenfalls durch 2-3 stündiges Rückfließen von XIII in überschüssiger 4n methanolischer HCl erhalten. Wir das Amin-hydrochlorid LVI nach Waschen mit wenig kalter methanolischer HCl als farblose, glitzernde Kristalle in 73 %iger Ausbeute. Aus methanolischer HCl unkristallisiert eine farblose, langgestreckte Blättchen vom Schmp. $155,5^{\circ}$.

2-Amino-3-phenyl-5-methyl-thiophen-hydrochlorid (LVII). Die Alkoholyse von XVIII geht sehr glatt vonstatten, was vor allem daran zu erkennen ist, daß sich die Lösung nach 2 stündigen Erhitzen noch kaum gefärbt hat. Nach dem Abscheiden der flüssigen Anteile bekommt man das reine LVII sogleich kristallin in einer Ausbeute von ca 84 % nach Waschen mit etwas eiskalter methanolischer HCl. Aus demselben Medium unkristallisiert, erhält man das reine LVII als farblose, lange Nadeln, die bei ca 75° beginnende Zersetzung unter Braunfärbung erleiden und bei 171° völlig zu einer schwarzen Masse zersetzt sind.

Tabelle 10

Dargestellte substituierte 2-Aminothiophen-Hydrochloride.



	Ausbeute, Aussehen u. Schmelzpunkt	freies Amin roh	Azofarbstoff m. 8-Naphthol
--	--	--------------------	-------------------------------

$R_1 = \text{CH}_3$	80 %; fbl.	schw. gelbl.	braunrot
$R_2 = \text{H}$	Blättch.	Ol, unbest.	gelbbraun
$R_3 = \text{H}$	P 54-55°		
$R_1 = \text{CH}_3$	73 %; fbl.	schw. gelbl.	braunrot
$R_2 = \text{H}$	Blättch.	Ol, unbest.	
$R_3 = \text{CH}_3$	P 155,5°		

$R_1 = C_6H_5$	89 %; fbl.lange	gelbl.Schmie-	braunrot
$R_2 = H$	Nadeln. Zers.	re, unbest.	dkle.Krist.
$R_3 = CH_3$	bis 171°		F 164°

=====

4.) Gewinnung der freien 2-Aminothiophene in Lösung.

a) Aus den Phthaloylaminoverbindungen.

Wie wir im experimentellen Teil näher beschreiben, stellten wir durch Umsetzung der Phthaloylverbindungen XLVIII, XLIX und L mit Hydrazin und anschließende, sehr kurze Säurebehandlung ätherische Lösungen der jeweiligen substituierten Amino thiophene dar. Das 3-Methyl-2-amino thiophen (LVIII), das 3,5-Dimethyl-2-amino thiophen (LIX) und das 3-Phenyl-5-methyl-2-amino thiophen (LX) bilden dabei schwach gelbe Lösungen in Äther, die sich als solche einige Zeit an der Luft halten, was man an der Beständigkeit der Farbe erkennen kann. Auf der Haut erzeugen die erzeugen die Amine LVIII und LIX blauviolette, bzw. violette, sich schnell entwickelnde, beständige Färbungen. Auf dem Uhrglas eingedunstet, erscheinen LVIII und LIX als gelbliche Öle, die sich fast in Sekunden-schnelle braun färben und schließlich zu einer gummiartigen Masse verharzen. LX erscheint als gelbliche Schmiere, die etwas länger beständig ist, aber auch bald Zersetzung erleidet. Aus den ätherischen Lösungen scheiden sich die Aminhydrochloride nicht kristallin bei Durchleiten trockener HCl ab, sondern als bräunliche Schmieren, die man nicht zur Kristallisation bringt.

b) Aus den Amin-hydrochloriden.

Die Amine LVIII, LIX und LX können selbstverständlich auch aus den entsprechenden Amin-hydrochloriden freigemacht werden. Ihre ätherischen Lösungen sind hier anfangs fast farblos. An Stellen, wo der Äther verdunstet, bilden sich schnell braune Ränder. Übergießt man die kristallinen Hydrochloride

mit Lauge und schüttelt die entstandene Suspension des Amins mit Acetanhydrid oder Benzoylchlorid unter Kühlung, so bilden sich bald die N-Acylderivate als kristalline Niederschläge. So erhielten wir aus LVIII und LX die betreffenden Acetylaminoverbindungen XLIII und XLVII, aus dem Amin LIX stellten wir als Beispiel nach Schotten-Baumann das 2-Benzoylamino-3,5-dimethyl-thiophen (LXI) in 65 % iger Ausbeute dar, aus Isopropanol erscheinen farblose, glänzende, abgeflachte Nadeln vom Schmp. 155°.

XIII.) Diazotierbarkeit der 2-Aminothiophene.

1.) Angaben der Literatur.

O. Stadler²³⁾ konnte das unsubstituierte 2-Aminothiophen nicht diazotieren. Inzwischen haben aber spätere Arbeiten, z.B. von N.I. Putokhin und V.I. Yakovlev³⁰⁾ aus dem Jahre 1954 ergeben, daß sich das 2-Thienylamin sehr wohl diazotieren und kuppeln ließ und zwar setzten obige Autoren gleich das durch Reduktion von 2-Nitrothiophen mit Zinn erhältliche Doppelsalz von Thienylamin-hydrochlorid mit Zinn-(IV)-chlorid zur Diazotierung ein und kuppelten es mit einer großen Zahl von Komponenten zu Farbstoffen.

2.) Eigene Erfahrungen.

Auch unsere Aminothiophen-hydrochloride LV, LVI und LVII lassen sich diazotieren und kuppeln mit β -Naphthol zu braunroten Farbstoffen. Wir führten die Reaktion mit den Aminhydrochloriden LV und LVI nur qualitativ durch und bestimmten quantitativ den aus LVII erhaltenen Farbstoff 1-(3-Phenyl-5-methyl-thien-2-yl-azo)-2-hydroxy-naphthalin (LXII), den wir in 87 % iger Ausbeute als braunrotes Kristallpulver erhielten, das aus Eisessig dunkle Kristalle bildet, die grünen Oberflächenglanz zeigen und bei 164° zu einer roten Flüssigkeit schmelzen. Die beiden anderen Farbstoffe sind in ihrer Farbtonung in alkoholischer oder Eisessig-Lösung der von LXII ähnlich. In Wasser sind alle wenig löslich.

XIV.) Reaktionen des Hydrazins mit 3-Hydroxy-thiophen-carbonsäure-2-estern.

1.) Ausgangsprodukte.

Wie schon E. Benary³¹⁾ und O. Hinsberg³²⁾ an wenigen Beispielen demonstrierten, ist die Chemie der Hydroxythiophencarbonsäureester sehr interessant, da es sich um recht reaktionsfähige Verbindungen handelt. Trotzdem lag dieses Gebiet jahrzehntelang brach, bis durch Arbeiten von H. Fiesse-
selmann u. Mitarbb. in diesem Labor eine große Anzahl von Hydroxythiophencarbonsäureestern durch neuartige Ringschluß-
reaktionen zugänglich wurden. Zusammenfassend berichten dar-
über H. Fiesse-
selmann und F. Thoma³³⁾. Wir verweisen deshalb hier lediglich im Literaturteil dieser Arbeit auf die Autoren, deren Vorschriften wir zur Darstellung unserer Ausgangs-
produkte benutzten.³⁴⁾

2.) Hydrazinsalze der subst. 3-Hydroxythiophencarbonsäure-2-methylester.

Versetzt man die methanolische Lösung eines 3-Hydroxythiophencarbonsäure-2-methylesters mit Hydrazinhydrat, so fällt bei den meisten Beispielen sofort unter Wärmetönung das entsprechende Hydrazinsalz als farbloser, voluminöser Niederschlag von Kristallnadelⁿ aus. Manchmal ist das entsprechende Salz auch alkohollöslich. Die Mehrzahl der Hydrazinsalze sublimieren stark beim Erhitzen. In Wasser oder verdünnten Säuren erleiden sie eine rasche Hydrolyse, wobei man die Ester unverändert wieder erhält. Im trockenen Zustand sind sie haltbar. Als Beispiel eines Hydrazinsalzes sei hier das Hydrazonium-2-carbomethoxy-5-methyl-thiotenol-(3)-at (CI) angeführt, das, aus Methanol, farblose Nadeln vom Schmp. 133° (unter Sublimation) darstellt. Sowohl CI als auch die anderen Hydrazoniumsalze zeigen natürlich eine FeCl₃-Reaktion. Übrigens bilden die 3-Hydroxythiophencarbonsäureester auch mit trockenem Ammoniak in Methanol Ammoniumsalze, die ebenfalls leicht sublimieren und sich auch sonst ähnlich wie die Hydrazoniumsalze verhalten. Unter diesen Be-

dingungen wird die Estergruppierung, wie erwähnt, keineswegs unter Bildung von Carbonsäure-hydraziden oder -amiden angegriffen.

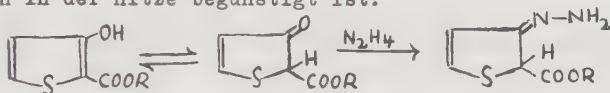
3.) Einwirkung von Hydrazinhydrat auf 3-Hydroxythiophen-carbonsäure-2-ester in der Hitze.

Läßt man auf einen 3-Hydroxythiophencarbonsäure-2-ester rund 20 Std. Hydrazinhydrat in siedendem n-Butanol einwirken, so wird H_2S frei und man erhält nach dem Erkalten eine stickstoffreiche, schwefelfreie, kristalline Verbindung, die man leicht durch Umkristallisieren aus Butanol reinigen kann. Die erste derartige Reaktion führten wir mit dem 3-Hydroxy-5-methyl-thiophencarbonsäure-2-methylester durch. Die Analyse ergab Aufnahme von 2 Hydrazinmolekülen. Aus der Hydroxygruppe mußte sich durch die Ringspaltung eine Ketogruppe zurückgebildet haben, es lag also wahrscheinlich ein Mol Hydrazin als Hydrazon, das andere als Säurehydrazid gebunden vor. Durch Hydrolyse konnte nur 1 Mol abgespalten werden. Die andere Hydrazingruppe mußte außer der Hydrazonbindung noch am zweiten Stickstoff gebunden sein, da wir durch Einwirkung von salpetriger Säure ein rotgelbes Nitrosamin erhielten und eine freie Aminogruppe dann nicht mehr nachweisen konnten, wenn das erste Mol Hydrazin hydrolytisch abgespalten war. Die beste Erklärung lieferte zweifellos die Ausbildung einer stabilen Pyrazolstruktur, darauf wies auch der eindeutige Verlauf der Reaktion, die Höhe der Ausbeute und die Reinheit des Produkts hin. Auf Grund der unter 4.) näher geschilderten Überlegungen mußte ein 5-Methyl-pyrazol-3-essigsäurehydrazid entstanden sein, dies stand auch in völligem Einklang mit der Analyse und dem Verhalten des Produkts. Nun war eine entsprechende Verbindung unbekannt, aber R.G. Jones und M.J. Mann³⁵⁾ hatten auf klassischem Wege die Pyrazolessigsäure selbst und eine Anzahl von Derivaten dargestellt. Wir wiederholten also obigen Versuch mit dem unsubstituierten 3-Hydroxythiophencarbonsäure-2-methylester und erhielten auch eine entsprechende schwefelfreie Verbindung in ausgezeichneter Ausbeute

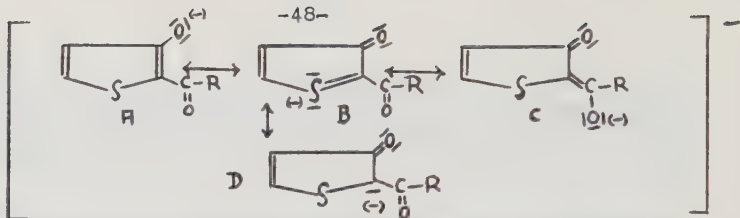
und Reinheit, die wir in die von Jones und Mann beschriebenen Derivate überführten und ihre Übereinstimmung feststellten.

4.) Diskussion des Reaktionsmechanismus.

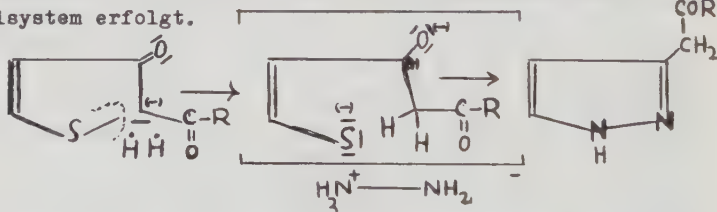
Schon Friedländer und Kielbasinski³⁶⁾ hatten die tautomere Natur der Hydroxythiophene beobachtet. Es läge daher zunächst nahe, für die geschilderte Reaktion folgende Zwischenverbindung anzunehmen, zumal die Ausbildung der Ketogruppe bei Enolen in der Hitze begünstigt ist:



Dagegen spricht allerdings, daß es uns nicht gelang, in Eisessig, selbst bei stundenlangem Kochen, ein derartiges Hydrazon zu fassen, obwohl in diesem Medium die Hydrazonbildung leichter erfolgen müßte. Es kann auch keineswegs das Dinitrophenylhydrazon eines 3-Hydroxythiophencarbonsäureesters erhalten werden. Weiterhin ist durch die Salzbildung an der Hydroxygruppe das Vorhandensein eines Carbeniumions, wie es für den nucleophilen Primärschritt der Hydrazonbildung erforderlich wäre, äußerst unwahrscheinlich. Dazu kommt, daß beim Erhitzen des Hydrazoniumsalzes in Butanol, wo also keinerlei Überschuß an Hydrazinhydrat vorhanden ist, nicht etwa, wie oben formuliert, zunächst das Hydrazon erhält, das allerdings dann in Tautomerie zu einer Hydrazinthiophencarbonsäure-struktur stehen könnte, sondern es spaltet sich wieder reduktiv Schwefelwasserstoff ab, wobei neben unverändertem Ausgangsmaterial Zersetzungsprodukte undefinierter Art entstehen. Es spricht dagegen vieles dafür, daß der erste Schritt unserer Reaktion in der hydrierenden Wirkung des Hydrazins auf eine aktivierte Form des Thiophensystems bestehen wird. Für das in Salzform vorliegende Molekül A sind hauptsächlich folgende mesomeren Strukturen denkbar:



Insgesamt gesehen dürfte also der Schwerpunkt der negativen Ladung gegen das Ring- C-Atom 2 verschoben sein. (Grenzstruktur D) Hierdurch wird vor allem die S-C Bindung gelockert. Grob vereinfacht ist nun folgender Verlauf denkbar: Die aufgelockerte S-C Bindung (1-2) kann sich dann lösen, wenn 2 aus dem Hydrazin gebildete H Radikale am verbleibenden Carben - Elektronenpaar angreifen. Der Schwefel hat das Bindungs-elektronenpaar mitgenommen. Eventuell bildet er unter Einfang des Protons intermediär eine -S-H Gruppe aus. Jetzt wird an C-Atom 3 die Aufrichtung der nunmehr echten Ketogruppe möglich, worauf ein Hydrazinmolekül sich "quer über das Spaltprodukt legt!" Auf der einen Seite knüpft es die Hydrazonbindung, während auf der anderen unter Eliminierung von Schwefelwasserstoff Ringschluß zum Pyr-azolssystem erfolgt.



Für die Reaktion scheint es nicht wesentlich zu sein, ob R eine Alkoxy- oder bereits eine Hydrazin-gruppe darstellt, da wir zeigen konnten, daß obige gekoppelte Reaktion auch mit subst. Hydroxythiophencarbonsäure-2-hydrazid verläuft.

5.) Störende Effekte.

Wie wir fanden, verhindern Substituenten mit stark elektro-merem Effekt in 4- oder 5-Stellung des Hydroxythiophen-carbonsäure-2-esters den Ablauf obiger Reaktion weitgehend. So isoliert man beim 5-Phenyl-3-hydroxythiophencarbonsäure-2-ester nach der Umsetzung mit Hydrazin fast ausschließlich

das 5-Phenyl-3-hydroxythiophencarbonsäure-2-hydrazid (+ E - Effekt der Phenylgruppe). Ähnlich wirkt eine Carbomethoxygruppe in 5-Stellung (- E - Effekt), dagegen beeinflußt eine Benzylgruppe in 4-Stellung den Reaktionsverlauf weit weniger. Hier entstehen subst. Pyrazol-3-essigsäurehydrazid und subst. 3-Hydroxythiophencarbonsäure-2-hydrazid nebeneinander. Rein aliphatische Substituenten machen sich hingegen nicht störend bemerkbar.

XV.) Die Derivate der substituierten Pyrazol-3-essigsäuren.

1.) Die subst. Pyrazol-3-essigsäurehydrazide.

Das Pyrazol-3-yl-essigsäurehydrazid (LXIII) entsteht in ca 81 % iger Ausbeute nach 20 stündigem Kochen von 3-Hydroxythiophencarbonsäure-2-methylester mit überschüssigem Hydrazinhydrat in Butanol. Aus n- Butanol umkristallisiert sind es farblose Nadeln vom Schmp. 184°.

Das 4-Methyl-pyrazol-3-yl-essigsäurehydrazid (LXIV) erhält man auf analoge Weise in ca 91 % d. Th. aus dem 4-Methyl-3-hydroxythiophen-2-carbonsäuremethylester. Aus Butanol erscheinen farblose, grobkristalline Nadeln vom Schmp. 170°.

Auf ähnliche Weise ist mit der selben Ausbeute das 5-Methyl-pyrazol-3-yl-essigsäurehydrazid (LXV) aus dem 3-Hydroxy-5-methyl-thiophencarbonsäure-2-methylester zugänglich. Es sind farblose Nadeln vom Schmp. 155-56°.

Das 4,5-Dimethyl-pyrazol-3-yl-essigsäurehydrazid (LXVI) ist aus dem 3-Hydroxy-4,5-dimethyl-thiophencarbonsäure-2-methylester durch ca 20 stündigen Umsatz mit Hydrazinhydrat in Butanol in der Hitze zugänglich. Die Ausbeute liegt bei ca 81 %. Aus Butanol stellt die Verbindung farblose, feine, verwachsene, leichte, seidenglänzende Nadeln vom Schmp. 178-179° dar.

Das 4-Äthyl-5-methyl-pyrazol-3-yl-essigsäurehydrazid (LXVII). Setzt man 3-Hydroxy-4-äthyl-5-methyl-thiophencarbonsäure-2-methylester in analoger Weise mit Hydrazin um, so erhält man LXVII in ca 86 % iger Ausbeute. Aus n-Butanol stellt das Hydrazid farblose, leichte, seidenglänzende Nadeln vom Schmp. 179-80° dar.

Das 4,5-Tetramethylen-pyrazol-3-yl-essigsäurehydrazid (LXVIII) erhält man aus dem 4,5-Tetramethylen-3-hydroxy-thiophencarbonsäure-2-methylester durch unsere Reaktion in ca 63 % iger Ausbeute. Aus Butanol-Äther sind es farblose Nadeln vom Schmp. 167°.

Das 4,5-Trimethylen-pyrazol-3-yl-essigsäurehydrazid (CII) ist analog in ca 66 % iger Ausbeute aus dem 4,5-Trimethylen-3-hydroxy-thiophencarbonsäure-2-methylester zugänglich und bildet aus Butanol farblose Stäbchen vom Schmp. 201°

Das 4-Benzyl-5-methyl-pyrazol-3-yl-essigsäurehydrazid (LXIX) schließlich erhält man neben dem später zu besprechenden 3-Hydroxy-4-benzyl-5-methyl-thiophencarbonsäure-2-hydrazid aus dem 3-Hydroxy-4-benzyl-5-methyl-thiophencarbonsäuremethylester in ca 40 % iger Ausbeute. Aus Wasser umkristallisiert erscheinen farblose, etwas verfilzte Nadeln vom Schmp. 152°.

Tabelle 11

Hydrazide der dargestellten Pyrazol-3-essigsäuren.

	Ausbeute	Aussehen und Schmelzpunkt
Pyrazol-3-essigsäure- hydrazid (LXIII)	81 %	fbl. Nadeln F 184°
4-Methyl-pyrazol-3-essig- säurehydrazid (LXIV)	91 %	fbl. grobkr. Ndl. F 170°
5-Methyl-pyrazol-3-essig- säurehydrazid (LXV)	91 %	fbl. Nadeln F 155-56°
4,5-Dimethyl-pyrazol-3-essig- säurehydrazid (LXVI)	81 %	fbl. leichte Ndl. F 178-79°

4-Äthyl-5-methyl-pyrazol-3-essigsäurehydrazid (LXVII)	86 %	fbl. leichte Ndln. F 179-80°
4,5-Tetramethylen-pyrazol-3-essigsäurehydrazid (LXVIII)	63 %	fbl. Nadeln F 167°
4,5-Trimethylen-pyrazol-3-essigsäurehydrazid (CII)	66 %	fbl. Stäbchen F 201°
4-Benzyl-5-methyl-pyrazol-3-essigsäurehydrazid (LXIX)	40 %	fbl. Nadeln F 152°

2.) Die subst. Pyrazol-3-essigsäuren.

a) Die Verseifung der subst. Pyrazol-3-essigsäurehydrazide.

Sie geht äußerst glatt und mit praktisch quantitativer Ausbeute vonstatten. Es genügt, wenn man äquivalente Mengen wäßrigen Alkalis einsetzt und die durchwegs wasserlöslichen Hydrazide 2 Stunden in der Hitze verseift. Das entstehende Hydrazinhydrat stört bei der Darstellung der Säuren, man entfernt es nach Isolierung der Kaliumsalze durch gründliches Trocknen im Vacuumexsiccator über konz. Schwefelsäure. Behandelt man dann mit Salzsäure, so bekommt man die Hydrochloride der Pyrazolessigsäuren neben Kaliumchlorid. Das zur Trockene eingedampfte Gemisch der beiden trennt man dann durch Extraktion mit trockenem Aceton oder durch Umkristallisieren aus Cyclohexanon.

Tabelle 12

Übersicht über die dargestellten Pyrazol-3-essigsäure-hydrochloride.

	Aussehen und Schmelzpunkt
3-Carboxymethyl-pyrazolium- chlorid ^{x)} (LXX)	fbl. Kristalle F 137-40°
3-Carboxymethyl-4-methyl- pyrazoliumchlorid (LXXI)	fbl. längl. Sechse- cke. F bis 205°
3-Carboxymethyl-5-methyl- pyrazoliumchlorid (LXXII)	fbl. derbe Ndln. F 152-54°
3-Carboxymethyl-4,5-dimethyl- pyrazoliumchlorid (LXXIII)	fbl. Kristalle F 175-79°
3-Carboxymethyl-4-äthyl-5-methyl- pyrazoliumchlorid (LXXIV)	fbl. Kristalle F 176-83°
3-Carboxymethyl-4-benzyl-5-methyl- pyrazoliumchlorid (LXXVI)	fbl. Nadelchen F 154-57,5°
3-Carboxymethyl-4,5-tetramethylen- pyrazoliumchlorid (LXXV)	fbl. rhomb. Blättch. F 168-69°

b) Die Kaliumsalze obiger Pyrazol-3-essigsäuren erhielten wir bei der Verseifung der Hydrazide, da wir mit äquivalenten Mengen Alkali arbeiteten, in ziemlicher Reinheit. Fast alle stellen farblose, glänzende, schöne Kristalle dar, wir verzichteten jedoch darauf, sie näher in Augenschein zu nehmen.

3.) Die subst. Pyrazol-3-essigsäure-äthylester und ihre Hydrochloride.

a) Die allgemeine Darstellung der Ester erfolgt sehr ein-

Wurde schon v. Jones u. Mann dargestellt.³⁵⁾ Es besteht Übereinstimmung der Produkte.

fach dadurch, daß man die trockenen, KCl haltigen Rohsäuren in überschüssigem, absolutem Alkohol löst und mit trockener HCl sättigt. Nach 1-3 tägigem Stehen bei Zimmertemperatur wird im Vacuum zur Trockene eingedampft, wobei die Esterhydrochloride kristallin erscheinen, die man dann nach Behandlung mit Bicarbonat wie üblich aufarbeitet. Alle von uns dargestellte Ester dieser Reihe sind mehr oder minder viskose Flüssigkeiten, die schon ziemlich rein nach Abziehen des Äthers anfallen und sich gut durch Destillation reinigen lassen. Bei den kleinen Ansätzen konnten wir mit großen Überschüssen an absolutem Alkohol arbeiten und erhielten deshalb ausgezeichnete Ausbeuten an Ester.

b) Zur näheren Charakterisierung bestimmten wir neben dem jeweiligen Siedepunkt noch den Brechungsindex. In ätherischer Lösung bilden sich aus den Estern durch Behandlung mit trockener HCl sogleich die entsprechenden Hydrochloride, die man ebenfalls zur näheren Bestimmung heranziehen kann.

Der Äthylester des Grundkörpers, das 3-Carbäthoxymethyl-pyrazol (LXXVII) wurde von Jones und Mann schon dargestellt.³⁵⁾ Hier differieren unsere Befunde etwas. Während obige Autoren einen $Kp_{0,4} \ 106^{\circ}$ angeben, fanden wir bei der Destillation in der Mikroapparatur einen $Kp_{0,02} \ 107^{\circ}$. Den Brechungsindex geben die Autoren mit $n_D^{25} \ 1,4870$ an. Wir fanden $n_D^{25} \ 1,4902$, also eine Differenz von $0,0032$. Dagegen besteht hinsichtlich des 3-Carbäthoxymethyl-pyrazoliumchlorids (LXXVIII) Übereinstimmung. Auch wir fanden den von den Autoren angegebenen Schmelzpunkt von $107-9^{\circ}$

Tabelle 13

Übersicht über die dargestellten Pyrazol-3-essigsäure-äthylester.

	Ausbeute	Aussehen und physikal. Daten.
3-Carbäthoxymethyl- pyrazol (LXXVII)	92,2 %	fbl.Öl, Kp _{0,02} 107° n _D ²⁵ 1,4902
3-Carbäthoxymethyl-4- methylpyrazol (LXXIX)	90,5 %	fbl.visc.Fl.Kp _{0,05} 121° n _D ²⁰ 1,4911
3-Carbäthoxymethyl-5- methylpyrazol (LXXXI)	88,6 %	fbl.Öl, Kp _{0,2} 123-24° n _D ²⁸ 1,4925
3-Carbäthoxymethyl-4,5-di- methylpyrazol (LXXXIII)	82,4 %	fbl.visc.Fl.Kp _{0,05} 137° n _D ²⁰ 1,4949
3-Carbäthoxymethyl-4-äthyl- 5-methylpyrazol (LXXXV)	91,8 %	fbl.visc.Fl.Kp _{0,02} 127° n _D ²⁰ 1,4922
3-Carbäthoxymethyl-4,5-tetra- methylenpyrazol (LXXXVII)	88,2 %	fbl.s.visc.Öl, Kp _{0,05} 160° n _D ²⁰ 1,5183
3-Carbäthoxymethyl-4-benzyl- 5-methylpyrazol (LXXXIX)	71,4 %	fbl.schw.gelbstich. Öl, Kp _{0,003} 175° n _D ²⁰ 1,5474

Tabelle 14

Die Hydrochloride der dargestellten Pyrazol-3-essig-
säureäthylester.

	Aussehen und Schmelzpunkt
3-Carbäthoxymethyl-pyrazolium- chlorid (LXXVIII)	fbl. Nadeln F 107-9°

3-Carbäthoxymethyl-4-methyl- pyrazoliumchlorid (LXXX)	fbl. längl. Rhomb. F 168-71°
3-Carbäthoxymethyl-5-methyl- pyrazoliumchlorid (LXXXII)	fbl. Stäbchen F 67-68°
3-Carbäthoxymethyl-4,5-dimethyl- pyrazoliumchlorid (LXXXIV)	feine Nadeln, fbl. F 152-59°
3-Carbäthoxymethyl-4-äthyl-5- methylpyrazoliumchlorid (LXXXVI)	fbl. mikrofeine Ndl. F 155-62°
3-Carbäthoxymethyl-4,5-tetramethylen- pyrazoliumchlorid (XC)	mikrofeine Nadeln kein def. Schmp.

4.) Die substituierten Pyrazol-3-acetamide.

Löst man die dargestellten Pyrazolessigsäureester in Methanol und leitet bis zur Sättigung trockenen Ammoniak ein, so entstehen in kurzer Zeit in praktisch quantitativen Ausbeuten die entsprechenden Carbonsäureamide. Charakteristisch für den Fortgang der Umsetzung ist eine hierbei auftretende schwache zitronengelbe Färbung, die anzeigt, daß die Reaktion statt gehabt hat.

Tabelle 15

Übersicht über die dargestellten Pyrazol-3-acetamide.

	Ausbeute	Aussehen und Schmelzpunkt
3-Carbamidomethyl- pyrazol (XCI) ^{x)}	96 %	fbl. Nadeln F 148-49°

3-Carbamidomethyl-4-methylpyrazol (XCII)	93,5 %	fbl. Nadeln F 131-32°
=====		
3-Carbamidomethyl-5-methylpyrazol (XCIII)	95 %	fbl. Nadeln F 168-69°
=====		
3-Carbamidomethyl-4,5-dimethylpyrazol (XCIV)	92,8 %	fbl. Nadeln F 166,5°
=====		
3-Carbamidomethyl-4-äthyl-5-methylpyrazol (XCV)	96 %	fbl. Nadeln F 146°
=====		
3-Carbamidomethyl-4,5-tetramethylenpyrazol (XCVI)	95 %	fbl. Nadeln F 170°
=====		

x) übereinstimmend mit Jones und Mann³⁵⁾, die XCI analog aus dem Äthylester erhalten hatten.

XVI.) Einige 3-Hydroxythiophencarbonsäure-2-hydrazide.

Wir stellen hier die unter XIV/5 beschriebenen Ausnahmen der oben abgehandelten Reaktion vor. Es sind dies das 3-Hydroxy-5-phenyl-thiophencarbonsäure-2-hydrazid (XCVIII), welches entsteht, wenn man den 3-Hydroxy-5-phenyl-thiophencarbonsäure-2-methylester, bzw. sein Hydrazoniumsalz einer langen Einwirkung von Hydrazin in siedendem Butanol unterzieht. Die Aufarbeitung ist schwierig, weil sich doch verschiedene andere Zersetzungsprodukte undefinierter Art gebildet haben. Auch scheint trotz der Beständigkeit der Verbindung ein Teil durch das Hydrazinhydrat reduktiv angegriffen worden zu sein. Man isoliert ca 58 % Rohprodukt, das aus Butanol-Dimethylformamid sehr feine, kleine, verklumpte Nadeln bildet, die sich oberhalb 240° langsam zersetzen. Eine analoge Reaktion mit überschüssigem Hydrazinhydrat führt vom 3-Hydroxy-2,5-dicarbomethoxy-thiophen zum 3-Hydroxythiophendicarbonsäure-2,5-dihydrazid (XCIX). Die

Verbindung ist im Reaktionsmedium sehr schwer löslich. Durch umständliche Reinigung erhält man ein farbloses Kristallpulver, das unter langsamer Gelbfärbung schließlich bei 260° schmilzt. Es ist in den meisten Solventien unlöslich.

4-Benzyl-5-methyl-3-hydroxythiophencarbonsäure-2-hydrazid (C).

Es entsteht in 45 % iger Ausbeute als Nebenprodukt bei der Umsetzung von 4-Benzyl-5-methyl-3-hydroxythiophencarbonsäuremethylester zur Pyrazolverbindung LXIX. Bei der Aufarbeitung bleibt es zunächst in der Reaktionslösung zurück, weil das überschüssige Hydrazinhydrat als Lösungsvermittler fungiert. Erst nach der Entfernung des Hydrazins und Abpuffern mit Essigsäure erscheint es kristallin. Aus Butanol stellt C farblose, seidenglänzende, längliche rhombische Blättchen dar, die sich bei 180° in Sechsecke umwandeln und bei 192° schmelzen. Die FeCl_3 - Reaktion in Methanol ist dunkelviolett.

Experimenteller Teil . x)

Thioglycolsäurehydrazid (I).

51 g (1 Mol) frisch destilliertes Hydrazinhydrat (98 % ig) werden in einem Draihalskolben, versehen mit Rührwerk und Tropftrichter mit der gleichen Menge Methanol verdünnt. Zu dieser Lösung läßt man unter lebhaftem Rühren die Mischung von 98,5 ml (1,2 Mol) frisch destilliertem Thioglycolsäuremethylester und 100 ml Methanol tropfen. Es tritt Wärmetönung auf. Man reguliert das Zutropfen so, daß eine Temperatur von 40° eingehalten wird. Ist aller Ester zugefügt, wird noch 1 Stunde stehen gelassen. Dann treibt man im Vacuum das Methanol und den überschüssigen Thioglycolsäureester ab, wobei man das Wasserbad langsam bis 80° aufheizt. Nach dem Erstarren des farblosen Rohprodukts erhält man 92,5 g (97 % d. Th.) ziemlich reines I. Aus Methanol-Äther, oder Isopropanol umkristallisiert, erhält man farblose, glänzende Blättchen vom Schmp. 49-51°, die sich in Wasser in jedem Verhältnis lösen, sehr gut in Methanol und wenig in Benzol und Äther. Man bewahrt das Produkt zweckmäßig in Ampullen unter Stickstoff auf, da an der Luft baldige Zersetzung eintritt.

Analyse: 2,972 mg Subst. 0,6878 ml N₂ (24°, 737 mm)

C₂H₆N₂S (106,150)

Ber. N 26,39

Gef. N 26,18

Di-(thioglycoloyl)-hydrazin (II).

In einem Erlenmeyerkolben werden 26,5 g (0,25 Mol) I in der gleichen Menge Wasser gelöst und mit 50 ml Eisessig versetzt. Es wird 5 min auf 60° erhitzt, dann 2 Tage stehen gelassen. Es fallen etwa 8 g (35,5 %) Rohprodukt aus. Nach öfterem Umkristallisieren aus Alkohol schmelzen die farblosen, glänzenden, feinen Blättchen bei 150-51°.

x) Alle Schmelzpunkte am Kofler-Heiztisch, unkorrt. best.

Analyse⁺)

$C_4H_8O_2N_2S_2$ (180,252)	Ber. C 26,65	H 4,47	N 15,54
	Gef. C 26,91	H 4,41	N 15,36

Dithio-diglycolsäure-dihydrazid (III).

10 g (0,16 Mol) 80 % iges Hydrazinhydrat werden mit 25 ml Methanol verdünnt und unter Eiskühlung mit 16,8 g (0,08 Mol) Dithio-diglycolsäure-dimethylester tropfenweise versetzt. Die Temperatur der Mischung soll 10° nicht überschreiten. Nach Beendigung des Zutropfens wird ohne weitere Kühlung 30 Std. stehen gelassen. Es bilden sich lange Nadeln in einer Ausbeute von 13 g (75,5 %), die, aus Methanol umkristallisiert, bei 110° schmelzen. Sie sind nicht hygroskopisch, lösen sich in der Kälte nur wenig in Wasser und Methanol. Dieselbe Verbindung erhält man in wechselnder Ausbeute durch Extrahieren einer autoxydierten Probe von I mit Isopropanol.

Analyse: 4,940 mg Sbst. 4,160 mg CO₂ 2,210 mg H₂O 0,004 mg Rstd.

$C_4H_{10}O_2N_4S_2$ (210,284)	Ber. C 22,84	H 4,79
	Gef. C 22,98	H 5,01

Di-(Glycoloyl)-hydrazin (V).

9 g (0,1 Mol) Glycolsäurehydrazid werden in 20 ml Methanol und 10 ml Wasser gelöst. Dazu gibt man 6 ml Eisessig. Nach 10 tägigem Stehen bei Zimmertemperatur kristallisieren 5 g (67,5 %) farbloser Nadeln aus, nach dem Umkristallisieren aus Methanol erhält man sie in büschelförmiger Anordnung vom Schmp. 174°; wenig löslich in kaltem Methanol, leicht löslich in Wasser.

Analyse: 4,109 mg Sbst. 4,912 mg CO₂ 2,122 mg H₂O

$C_4H_8O_4N_2$ (180,120)	Ber. C 32,43	H 5,44
	Gef. C 32,62	H 5,78

S-Acetyl-N-isopropyliden-thioglycolsäurehydrazid (VI).

7,3 g (0,05 Mol) N-Isopropyliden-thioglycolsäurehydrazid (IV) - Darst. siehe Ketonderivate von I - werden in 100 ml chromatographisch reinem Äther suspendiert. In die Mischung wird unter Feuchtigkeitsabschluß und intensivem Rühren 2 Stunden lang ein kräftiger Strom von Keten geleitet. Durch einen gut wirkenden Rückflußkühler verhindert man einen zu starken Verlust an Äther. Nach Beendigung des Einleitens wird das kristalline Reaktionsprodukt abgesaugt und durch Verdampfen des Äthers noch wenig einer zweiten Fraktion gewonnen. Zusammen erhält man 8,7 g (92,5 %). Aus Butylacetat erscheinen rhombische Blättchen vom Schmp. 164°, löslich in Methanol, wenig löslich in Wasser und Äther.

Analyse: 5,126 mg Sbst. 8,410 mg CO₂ 2,840 mg H₂O

C₇H₁₂O₂N₂S (188,248) Ber. C 44,66 H 6,42

Gef. C 44,75 H 6,20

S-Acetyl-thioglycolsäure-methylester (VII).

Auf 21,2 g (0,2 Mol) Thioglycolsäuremethylester in 100 ml chromatographisch reinem Äther läßt man bis zur Sättigung (4-5 Stunden) einen Strom Keten unter Rühren und Kühlen einwirken. Dann zieht man den Äther ab und destilliert das rohe VII. Man erhält 28 g (94,5 %) farblose, ölige Flüssigkeit vom Kp₁₁₋₁₂ 92-93°, die nur noch relativ schwach riecht.

S,N-Dibenzoyl-thioglycolsäurehydrazid (VIII).

In einem Dreihalskolben löst man unter Rühren und Kühlen 14,6 g (0,1 Mol) der Acetonverbindung IV in einer Lauge von 12 g NaOH (0,3 Mol) in 100 ml Wasser. Die klare Lösung versetzt man dann unter weiterer Eiskühlung und intensivem Rühren tropfenweise mit 28 g (0,2 Mol) Benzoylchlorid. Nach beendetem Zutropfen wird noch 2 Std. gerührt, dann abgesaugt, mit Wasser, verdünnter Essigsäure, Wasser und schließlich mit Methanol gewaschen. Rohausbeute 23,2 g (74 %). Aus Benzol erhält man farblose Nadeln vom Schmp. 182°

die sich in Wasser, kaltem Methanol und Äther nur wenig lösen.

Analyse: 4,487 mg Sbst. 10,100 mg CO₂ 1,809 mg H₂O

C₁₆H₁₄O₃N₂S (314,354) Ber. C 61,13 H 4,48

Gef. C 61,42 H 4,51

S-Benzoyl-N-isopropyliden-thioglycolsäurehydrazid (IX).

14,6 g (0,1 Mol) IV werden unter Feuchtigkeitsabschluß in einer Mischung von 50 ml Pyridin und 50 ml Chloroform gelöst. Dazu wird unter Eiskühlung und lebhaftem Rühren die Mischung von 13,8 ml (0,1 Mol) Benzoylchlorid und 50 ml Chloroform getropft. Nach einstündigem Stehen im Eisbad bleibt die Lösung ohne weiteres Kühlen über Nacht sich selbst überlassen. Man gießt in 300 ml Wasser, trennt die Chloroformschicht ab, wäscht mit 5 % iger Soda-lösung und dann mit Wasser und engt nach kurzem Trocknen im Vacuum ein. Man erhält IX in einer Ausbeute von 18 g (72 %). Aus Butylacetat farblose Nadeln vom Schmp. 148°, wenig löslich in der Kälte in Wasser und Methanol, löslich in Benzol.

Analyse: 4,407 mg Sbst. 9,342 mg CO₂ 2,291 mg H₂O

C₁₂H₁₄O₂N₂S (250,314) Ber. C 57,58 H 5,63

Gef. C 57,85 H 5,82

S-Methyl-thioglycolsäurehydrazid (X).

10,6 g (0,1 Mol) I werden in 30 ml Methanol gelöst und zu einer frisch bereiteten, gekühlten Lösung von 6 g (0,143 Mol) Diazomethan in Äther langsam zugegeben. Unter kurzem Aufschäumen mischt sich die methanolische Lösung klar mit der Ätherlösung. Man läßt über Nacht stehen und destilliert dann den Äther mit dem überschüssigen Diazomethan vorsichtig ab. Es hinterbleibt ein gelbliches Öl, das nach einigem Stehen kristallisiert. Die Rohausbeute beträgt etwa 12 g (quantitativ). Aus wenig Methanol erhält man Nadeln vom Schmp. 72°, wenig löslich in Benzol.

N'-(S-Methyl-thioglycoloyl)-acetophenon-hydrazon (XI).

4 g (0,033 Mol) X werden mit 4 g (0,036 Mol) Acetophenon vermischt. Beim Stehen über Nacht kristallisieren aus der Lösung 2,5 g (34 %) XI aus. Durch Umkristallisieren aus Butylacetat erhält man es als farblose Nadeln vom Schmp. $106-7^{\circ}$.

Analyse: 5,254 mg Sbst. 11,254 mg CO_2 3,035 mg H_2O

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O N}_2\text{S}$ (222,304) Ber. C 59,42 H 6,34

Gef. C 59,47 H 4,46

S-Benzyl-thioglycolsäurehydrazid (XII).

5,3 g (0,05 Mol) I werden in 25 ml 2 n methanolischer Natriumethylatlösung in der Kälte gelöst und unter Wasserkühlung und lebhaftem Rühren langsam mit 5,8 ml (0,05 Mol) Benzylchlorid in 30 ml Methanol versetzt. Nach kurzer Zeit fällt Kochsalz aus. Man läßt einen Tag stehen, nutsch dann vom Kochsalz ab und läßt, nach Abdampfen des größten Teils des Methanols im Vacuum, kristallisieren. Ausbeute 7 g (71,5 %) Aus Benzol farblose, fettglänzende Blättchen vom Schmp. 72° . Ziemlich gut löslich in Lipoidlösungsmitteln, etwas löslich in Wasser.

Analyse: 5,036 mg Sbst. 10,190 mg CO_2 2,770 mg H_2O

$\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O N}_2\text{S}$ (196,208) Ber. C 55,07 H 6,16

Gef. C 55,21 H 6,16

S-Benzyl-N-isopropyliden-thioglycolsäurehydrazid (XIII).

14,6 g (0,1 Mol) IV werden in 100 ml 1 n methanolischer Natriumethylatlösung aufgenommen. Dazu tropft man, wie bei XII beschrieben, 11,6 ml (0,1 Mol) Benzylchlorid zu. Es fällt Kochsalz aus. Nach Stehen über Nacht wird aufgearbeitet, wie bei XII. Ausbeute 16,5 g (70 %). Nach Umkristallisieren aus Butylacetat erhält man farblose Nadeln vom Schmp. 112° , mäßig löslich in Methanol, wenig in Wasser und Äther.

Analyse: 4,486 mg Sbst. 9,989 mg CO₂ 2,752 mg H₂O

C₁₂H₁₆O₅N₂S (236,330) Ber. C 60,98 H 6,82

Gef. C 60,76 H 6,87

S-(2,4-Dinitrophenyl)-thioglycolsäurehydrazid (XIV).

5,3 g (0,05 Mol) I werden in 25 ml 2n methanolischer Na-Methylatlösung gegeben und mit 12 g (0,059 Mol) 2,4-Dinitrochlorbenzol in 75 ml Methanol versetzt. Die Mischung färbt sich rot, durch Wasserkühlung vermeidet man eine zu starke Erwärmung. Gelbe Nadeln fallen aus. Man läßt über Nacht stehen und saugt dann ab. Man erhält 12,5 g (92 %) XIV, das, aus Methanol umkristallisiert, gelbe Nadeln vom Schmp. 195° darstellt. Unlöslich in Wasser, wenig in kaltem Methanol und Äther.

Analyse: 2,145 mg Sbst. 0,392 ml N₂ (19°/738 mm)

C₈H₈O₅N₄S (272,242) Ber. N 20,58

Gef. N 20,64

N-Isopropyliden-S-(2,4-dinitrophenyl)-thioglycolsäurehydrazid (XV).

Zu einer Lösung von 7,3 g (0,05 Mol) IV in 25 ml 2 n methanolischer Na-Methylatlösung werden 12 g (0,059 Mol) 2,4-Dinitrochlorbenzol in 75 ml Methanol einfließen gelassen. Aufarbeitung wie oben. Ausbeute 14 g (90 %). Aus Methanol gelbe Nadeln vom Schmp. 220°. Unlöslich in Wasser, wenig in kaltem Methanol und Äther.

Analyse: 2,580 mg Sbst. 0,410 ml N₂ (19°/738 mm)

C₁₁H₁₂O₅N₄S (312,304) Ber. N 17,94

Gef. N 18,04

Thiodiglycolsäuredihydrazid (XVI).

In einem Dreihalskolben, versehen mit Rührer, Tropftrichter und Rückflußkühler, befinden sich 34 g (0,66 Mol) 98 % iges

Hydrazinhydrat mit 30 ml Methanol verdünnt. Zu dieser Lösung werden 59,4 g (0,33 Mol) Thiodiglycolsäure-dimethylester, mit der gleichen Menge Methanol verdünnt, unter lebhaftem Rühren zugetropft. Die Temperatur der Mischung wird bei 40° gehalten. Nach Beendigung der mit ziemlicher Wärmetönung verlaufenden Reaktion, wird noch eine Stunde auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt, dann werden die überschüssigen Komponenten im Vacuum abgezogen, bis das Hydrazid sich auszuschcheiden beginnt. Nach dem Erkalten erhält man 57 g (96 %) an Rohprodukt. Aus Methanol farblose Kristalle vom Schmp. 122°, löslich in Methanol, wenig löslich in Äther.

Analyse: 5,282 mg Sbst. 5,255 mg CO₂ 2,660 mg H₂O

C₄H₁₀O₂N₂S (150,202) Ber. C 26,96 H 5,65

Gef. C 27,14 H 5,64

Thiodiglycolsäure-monoäthylester-monohydrazid (XVII).

Die Lösung von 6,9 g Natrium (0,3 Mol) in 100 ml abs. Alkohol gießt man zu 31,8 g (0,3 Mol) I in möglichst wenig Alkohol. Es fällt das Natriumsalz von I aus, das durch intensives Rühren in Suspension gehalten wird. Nun kühlt man mit Eiswasser und tropft unter Rühren die Lösung von 61,4 g (0,5 Mol) Chloressigsäureäthylester in 50 ml abs. Alkohol zu. Dann wird noch 1 Std. ohne Kühlung weitergerührt. Man nutsch das Kochsalz ab und engt im Vacuum ein. Das hinterbleibende Öl wird nochmals von restlichem Kochsalz befreit. Ausbeute 46 g (80 %). Farbloses Öl, das im Kühlschrank zu Kristallen erstarrt, die bei Zimmertemperatur wieder zerfließen. Das Öl kann nicht unzersetzt destilliert werden. Es ist löslich in Wasser, Alkohol, wenig in Äther.

Acetophenonhydrazon des Thiodiglycolsäure-monoäthylester-monohydrazids (XVIII).

19,2 g (0,1 Mol) XVII werden in 16 g (0,133 Mol) Aceto-

phenon und etwas Alkohol gelöst. In Kürze erstarrt die Mischung zu einem Kristallkuchen. Ausbeute an Rohprodukt 25 g (85 %). Aus Alkohol umkristallisiert erhält man farblose Nadeln vom Schmp. 107° .

Analyse: 4,334 mg Sbst. 9,060 mg CO_2 2,437 mg H_2O

$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{O}_3\text{N}_2\text{S}$ (294,366) Ber. C 57,12 H 6,16

Gef. C 57,05 H 6,29

Thiodiglycolsäure-methyl-äthylester.

23 g Na werden in 300 ml Methanol gelöst und unter Feuchtigkeitsabschluß auf 10° abgekühlt. Man fügt 106 g (1 Mol) Thioglycolsäuremethylester zu und tropft anschließend bei ca 20° unter Eiskühlung und kräftigem Rühren 122 g Chloressigsäureäthylester (1 Mol) langsam zu. Es fällt Kochsalz aus. Nach dem Zutropfen läßt man noch 3 Std. ohne weiteres Kühlen unter schwachem Rühren stehen. Dann wird mit Wasser versetzt, bis das Kochsalz eben in Lösung gegangen ist, wobei sich der Rohester oben abscheidet. Er wird abgetrennt und die wäßrige Phase mehrmals nachgeäthert. Rohester und Ätherextrakt werden vereinigt und mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen mit Na_2SO_4 wird destilliert. Ausbeute 140 g (73 %); farbloses, schwach riechendes Öl vom Kp_{14} $135,5^{\circ}$. Auf völlig analoge Weise ist aus Thioglycolsäuremethylester und Chloressigsäuremethylester der Thiodiglycolsäuredimethylester zugänglich.

3-Phenyl-1-thia-4,5-diaza-cyclohepten-3-on-(6) (XIX).

A) 21,2 g (0,2 Mol) I werden in der Kälte in 100 ml 2 n methanolische Na-Methylatlösung gebracht. Dazu tropft man unter Rühren und Feuchtigkeitsabschluß die Lösung von 30,8 g Phenacylchlorid (0,2 Mol) in 150 ml Methanol. Die Mischung trübt sich unter Kochsalzausscheidung und wird mäßig warm. Man rührt noch 1 Std weiter. Danach reagiert die Mischung beinahe neutral. Nun wird in ca 600 ml Wasser gegossen, von geringen öligen Abscheidungen befreit und mit

Eisessig auf p_H^5 gebracht. Man rührt, bis sich ein kristalliner Niederschlag bildet, läßt noch einige Zeit stehen und saugt dann ab. Es wird einige Male mit Wasser, dann mit Methanol und Äther gewaschen. Ausbeute an Rohprodukt 40 g (97 %). Aus Glycolsäurebutylester erhält man farblose Kristalle vom Schmp. 215° , schwerlöslich in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln und in Wasser.

B) 10,6 g (0,1 Mol) I und 15,4 g (0,1 Mol) Phenacylchlorid werden in 100 ml Pyridin gelöst und eine Woche stehen gelassen. Dann saugt man die ausgeschiedenen Kristalle ab. Ausbeute an ziemlich reinem XIX 12,8 g (62,2 %) Reinigung wie oben.

Analyse: 3,942 mg Sbst. 8,452 mg CO_2 2,459 mg H_2O
 10,296 mg Sbst. 11,680 mg $BaSO_4$
 3,479 mg Sbst. 0,420 ml N_2 ($19^{\circ}/737$ mm)

$C_{10}H_{10}O N_2S$ (206,262) Ber. C 58,23 H 4,88 N 13,58
 S 15,54
 Gef. C 58,51 H 4,86 N 13,69
 S 15,57

Molekulargewicht von XIX nach Rast:

0,1064 g Campher	Schmelzpunkt des reinen	
0,0136 g Sbst.	Camphers	178°
	Mittlere Erstarrungstemp.	
	der Mischung	154°
$\Delta T = 24^{\circ}$	MG br. 206,262	
	MG gef. 213,0	

Reaktion von XIX in wäßrigem Alkali in der Hitze.

3 g von reinem XIX werden mit einer Lauge aus 10 g KOH und 30 ml Wasser versetzt und in einem Kolben wenige min erhitzt. Dann leitet man Wasserdampf durch die Mischung, wobei das gebildete Styrol mit übergeht. Mit Bromwasser kann es als Dibromstyrol isoliert werden. Das bei der Reaktion gebildete H_2S kann man durch Ansäuern des Destillationsrückstands nachweisen.

S-Phenacyl-thioglycolsäuremethylester.

In eine Methyllatlösung von 17,3 g Natrium (0,75 Mol) in 250 ml Methanol werden unter Eiskühlung, Feuchtigkeitsabschluß und lebhaftem Rühren 78,5 g (0,74 Mol) Thioglycolsäuremethylester einlaufen gelassen. In einer Reibschale verrührt man 114 g (0,74 Mol) Phenacylchlorid mit 100 ml Methanol zu einer möglichst feinen Suspension und gibt diese in kleinen Anteilen langsam zu der obigen, heftig gerührten Lösung zu. Man rührt dann noch 1 Std., saugt von Kochsalz ab, engt im Vacuum weitgehend ein, entfernt nochmals ausgeschiedenes Kochsalz und destilliert im Wasserstrahlvacuum. Ausbeute ca 120-130 g (74,5 - 80,6 %).

Azin des S-Phenacyl-thioglycolsäuremethylesters (XX).

6,72 g S-Phenacyl-thioglycolsäuremethylester (0,03 Mol) werden in 10 ml Eisessig gelöst, wobei Abkühlung eintritt. Nun gibt man unter Rühren 3,12 g (0,05 Mol) 80 % iges Hydrazinhydrat portionsweise zu. Unter Selbsterwärmung trübt sich die Lösung und scheidet ein gelbes Öl aus, das nach kurzer Zeit beim Abkühlen der Mischung kristallisiert. Es wird abgesaugt, mit etwas Eisessig, Methanol und Äther nachgewaschen und im Vacuum getrocknet. Ausbeute an ziemlich reinem XX 5,34 g (79,5 %). Aus Eisessig oder Alkohol sattgelbe, glitzernde Kristalltafeln vom Schmp. 114° , in der Kälte wenig löslich in Alkohol, Äther, Eisessig.

Analyse: 3,575 mg Sbst. 7,766 mg CO_2 1,757 mg H_2O
 3,409 mg Sbst. 0,201 ml N_2 ($24^{\circ}/728$ mm)

$\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{N}_2\text{S}_2$ (444,560) Ber. C 59,49 H 5,44 N 6,31
 Gef. C 59,28 H 5,50 N 6,53

Reaktion von XX in heißem, wäbrigem Alkali.

6 g XX werden, wie bei XIX beschrieben, mit einer Lauge aus 15 g KOH und 20 ml Wasser erhitzt und unmittelbar darauf

wird das gebildete Styrol mit Wasserdampf übergetrieben. Im Siedekolben bleibt eine harzige Masse zurück. Das Styrol wird durch Zugabe von Bromwasser als Dibromstyrol nachgewiesen.

Charakterisierung von Aldehyden und Ketonen durch Umsetzung mit I.

Allgemeine Vorschrift.

Von einer jeweils frisch bereiteten 50 % igen methanolischen Lösung von I verwendet man auf 0,1 Mol Aldehyd- oder Ketonfunktion 25 ml (0,118 Mol). Feste Ketone oder Aldehyde löst man in Methanol oder Äthanol zu einer gesättigten Lösung. Die Komponenten werden gemischt und meist über Nacht stehen gelassen. Dann wird abgesaugt und mit Methanol und Äther nachgewaschen. Die Rohprodukte lassen sich fast alle aus Methanol oder Äthanol umkristallisieren. Die Löslichkeitseigenschaften der verschiedenen Derivate unterscheiden sich nur wenig, sie sind fast alle in Wasser und Äther und die meisten in kaltem Methanol und Benzol wenig löslich.

Titration der Verbindungen XXI - 1-24 mit Jod-Jodkali-Lösung.

Die Titration der Sulfhydrylgruppe in den Derivaten XXI - 1-24 entspricht einer normalen -SH - Gruppen - Titration. Sie wird in überschüssiger Eisessiglösung oder in verdünnter Schwefelsäure vorgenommen. Titriert wird mit 0,1 n oder 0,05 n Jod-Jodkalilösung. Der Endpunkt ist erreicht, wenn die Jodfärbung einige Zeit bestehen bleibt.

XXI - 1-24 : N-Thioglycoloyl-hydrazone der im Folgenden jeweils vorgenannten Aldehyde und Ketone. (Siehe Tab. 5 und 6)

Isobutyraldehyd:

Farbl. Kristalle, F 128° (verd.Methanol); Ausbeute 72,2 %
Analyse: 10,195 mg Sbst. 14,770 mg BaSO₄

$C_6H_{12}O N_2S$ (160,238) Ber. S 20,01
Gef. S 19,89

Diäthylacetaldehyd:

Farbl. Kristalle, F 119°; Ausbeute 37,6 %

Analyse: 4,049 mg Sbst. 7,512 mg CO_2 3,006 mg H_2O

$C_8H_{16}O N_2S$ (188,290) Ber. C 51,02 H 8,56
Gef. C 50,63 H 8,31

Benzaldehyd.

Farbl. Kristallnadeln, F 122°; Ausbeute 72,5 %

Analyse: 4,058 mg Sbst. 8,260 mg CO_2 1,848 mg H_2O

$C_9H_{10}O N_2S$ (194,342) Ber. C 55,61 H 5,18
Gef. C 55,57 H 5,10

p-Methylbenzaldehyd:

Farbl. Kristalle, F 183°; Ausbeute 96 %

Analyse: 10,068 mg Sbst. 10,680 mg $BaSO_4$

$C_{10}H_{12}O N_2S$ (208,278) Ber. S 14,42
Gef. S 14,56

Anisaldehyd:

Farbl. Kristalle, F 154°; Ausbeute 69,5 %

Analyse: 9,844 mg Sbst. 10,270 mg $BaSO_4$

$C_{10}H_{12}O_2N_2S$ (224,378) Ber. S 14,30
Gef. S 14,33

o-Methoxybenzaldehyd:

Farbl. Nadeln, F 166°; Ausbeute 87 %

Analyse: 4,261 mg Sbst. 8,440 mg CO_2 2,113 mg H_2O

$C_{10}H_{12}O_2N_2S$ (224,378) Ber. C 53,52 H 5,39
Gef. C 54,05 H 5,55

p-Chlorbenzaldehyd.

Farbl. Kristalle, sintern bei ca 170°; Ausbeute 83,4 %

Analyse: 4,159 mg Sbst. 7,266 mg CO₂ 1,489 mg H₂O

C₉H₉O N₂S Cl (228,710) Ber. C 47,26 H 3,97

Gef. C 47,68 H 4,01

o-Chlorbenzaldehyd:

Farbl. Kristalle, F 136°; Ausbeute 83 %

Analyse: 5,920 mg Sbst. 5,840 mg BaSO₄

C₉H₉O N₂S Cl (228,710) Ber. S 14,02

Gef. S 13,55

p-Dimethylaminobenzaldehyd:

hellgelbe Nadeln, F 124°, zeigen gelb-rote Halochromie

Ausbeute 81 %

Analyse: 10,189 mg Sbst. 10,020 mg BaSO₄

C₁₁H₁₅O N₃S (237,320) Ber. S 13,51

Gef. S 13,50

4-Methyl-³-tetrahydrobenzaldehyd:

Farbl. Kristalle (verd.Methanol), F 133-34°; Ausbeute 28 %

Analyse: 4,399 mg Sbst. 9,134 mg CO₂ 2,850 mg H₂O

C₁₀H₁₆O N₂S (212,310) Ber. C 56,83 H 7,63

Gef. C 56,66 H 7,25

Aceton: (IV)

Farbl. Blättchen, F 92°; Ausbeute 90,5 %

Methyläthylketon:

Farbl. Blättchen, F 96°; Ausbeute 75 %

Analyse⁺)

C₆H₁₂O N₂S (160,238) Ber. C 44,97 H 7,55

Gef. C 45,14 H 7,72

Diäthylketon:

Farbl. Blättchen, F 121°; Ausbeute 82,5 %

Analyse: 4,434 mg Sbst. 7,920 mg CO₂ 3,039 mg H₂O

C₇H₁₄O N₂S (174,264) Ber. C 48,24 H 8,09

Gef. C 48,74 H 7,81

Methylisobutylketon:

Farblose Kristalle, F 102°; Ausbeute 90 %

Analyse⁺)

C₈H₁₆O N₂S (188,306) Ber. C 51,02 H 8,56

Gef. C 51,25 H 8,63

Diisobutylketon:

Farbl. Nadeln, F 95°; Ausbeute 70,5 %

Analyse: 9,810 mg Sbst. 9,980 mg BaSO₄

C₁₁H₂₂O N₂S (230,368) Ber. S 13,91

Gef. S 13,97

Cyclohexanon:

Farbl. Blättchen (aus Wasser), F 150°; Ausbeute 75 %

Analyse: ⁺)

C₈H₁₄O N₂S, 1/3 H₂O Ber. C 49,97 H 7,68 O 11,09

(192,279) N 14,57 S 16,67

Gef. C 50,18 H 7,65 O 11,1

N 14,34 S 16,8

Cyclohexanoncarbonsäure-2-äthylester:

Farbl. Nadeln, F 137°; Ausbeute 72 %

Analyse⁺)

C₁₁H₁₈O₃N₂S (258,336) Ber. C 51,14 H 7,02

Gef. C 51,04 H 7,24

Cyclohexyläthylketon:

Farbl. Kristalle, F 86° ; Ausbeute 95 %

Analyse: 10,195 mg Sbst. 14,770 mg BaSO_4

$\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O N}_2\text{S}$ (228,352) Ber. S 20,01

Gef. S 19,89

α -Tetralon:

Farbl. lange Nadeln, F 133° ; Ausbeute 73,5 %

Analyse: 9,931 mg Sbst. 9,790 mg BaSO_4

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O N}_2\text{S}$ (234,314) Ber. S 13,69

Gef. S 13,54

Acetessigsäureäthylester:

Farbl. rhombische Kristalle, F $110-11^{\circ}$; Ausbeute 52,5 %

Analyse⁺)

$\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_3\text{N}_2\text{S}$ (218,274) Ber. C 44,02 H 6,46

Gef. C 44,01 H 6,53

Acetophenon:

Farbl. Blättchen, bzw. Nadeln, F 137° ; Ausbeute 88 %

Analyse⁺)

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O N}_2\text{S}$ (208,278) Ber. C 57,66 H 5,80

Gef. C 57,83 H 6,03

α -Naphthylmethylketon:

Farbl. Nadeln, F 180° ; Ausbeute 73 %

Analyse⁺)

$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O N}_2\text{S}$ (258,334) Ber. C 65,08 H 5,46

Gef. C 65,01 H 5,65

Propiophenon:

Farblose, lange Nadeln, F 128-29°; Ausbeute 98 %

Analyse: 4,871 mg Sbst. 10,502 mg CO₂ 2,765 mg H₂O

C₁₁H₁₄O N₂S (222,304) Ber. C 59,43 H 6,34

Gef. C 59,50 H 6,42

p-Methylacetophenon:

Farbl. Kristalle, F 146°; Ausbeute 86,4 %

Analyse: 10,068 mg Sbst. 10,680 mg BaSO₄

C₁₁H₁₄O N₂S (222,304) Ber. S 14,42

Gef. S 14,56

Vereinfachte Darstellung des zuerst von H. Fiesselmann u. H. Habicht⁽¹⁰⁾ beschriebenen 3-Phenyl-thiophencarbonsäure-2-methylesters.

100 ml frisch dest. Thioglycolsäuremethylester (1,22 Mol) wird unter Feuchtigkeitsausschluß mit 34 g (0,2 Mol) Na-Salz des Hydroxymethylenacetophenons versetzt und im Eis-Kochsalzbad auf -5° abgekühlt. Nachdem man durch lebhaftes Rühren für eine gute Durchmischung gesorgt hat, wird unter weiterem Rühren und Kühlen ein kräftiger Strom trockene HCl eingeleitet, wobei die Temperatur innerhalb 5 min von -5° auf 20° steigt. Sie fällt dann in weiteren 2 min auf 15° zurück. Man kühlt, nach Unterbrechung der HCl-Zufuhr bis -5° und fügt eine zweite Portion von 34 g Natriumsalz zu, kühlt auf -5° herunter und leitet dann erneut einen kräftigen Strom trockener HCl ein, wobei sich die Temperatur innerhalb von 4 min auf 28° erhöht, 2 min auf dieser Höhe bleibt und innerhalb der 7 ten Minute allmählich fällt. Das Einleiten von HCl wird unterbrochen und die letzte Portion von 17 g Na-Salz wird in der Mischung suspendiert. Nach Abkühlen auf -5° wird wieder HCl eingeleitet. Nach 3 min steigt die Temp. auf 10°, bleibt 3 min auf dieser Höhe und

und fällt dann langsam wieder ab. Nun unterbricht man wieder die HCl-Zufuhr, kühlt auf 0° ab und läßt dann ohne weiteres Kühlen 1-2 Stunden stehen. In der Mischung ist Kochsalz ausgefallen, das man scharf absaugt. Das Reaktionswasser wird im Scheidetrichter abgetrennt und die überschüssige Salzsäure im Vacuum bei $50-70^{\circ}$ im Wasserbad abgezogen, wobei ein Teil des Thioglycolsäureesters mit entweicht. In der resultierenden, gelbroten Lösung befinden sich theoretisch 0,5 Mol (118 g) (Carbomethoxymethyl-mercaptop)-methylen-acetophenon. Das Mehrgewicht entfällt auf überschüssigen Thioglycolsäuremethylester. Die nun zu bereitende Methylatlösung ist so zu bemessen, daß auf 1 Mol ungesättigtes Sulfid 1,3 Mol und auf 1 Mol Thioglycolsäuremethylester 1 Mol Na-Methylat als 2n methanolische Lösung entfallen. Beispiel: Es resultieren 135 g des Gemisches Thioglycolsäuremethylester-ungesättigtes Sulfid. Also sind 17 g Thioglycolsäureester (0,16 Mol) im Überschuß. Bemessung der Methylatlösung: $1,3 \cdot 0,5 \cdot 23 \text{ g} + 0,16 \cdot 23 \text{ g Na} = 18,7 \text{ g}$. Es wird in 400 ml Methanol gelöst. In die noch heiße Methylatlösung gießt man mit einem Male obige Mischung. Der Ringschluß tritt unter Blutrotfärbung sofort ein, wie man durch eine Probeentnahme feststellen kann. Man erhitzt noch kurz zum Sieden. Nach dem Abkühlen isoliert man zunächst 26 g (24 %) orange angefärbter, glitzernder Kristalle, nach Behandlung der Mutterlauge mit Wasser noch 4 g (Zusammen 28,8 %)

Verhalten von 3-Phenyl-thiophencarbonsäure-2-methylester und 3-Phenyl-5-methyl-thiophencarbonsäure-2-methylester in konz. Schwefelsäure.

10,9 g 3-Phenyl-thiophencarbonsäure-2-methylester werden in 30 ml konz Schwefelsäure gelöst, wobei unter Braunfärbung Wärmetönung auftritt, die von lebhafter Gasentwicklung begleitet ist. Nach 3 stündigem Stehen wird in Eiswasser gegossen, wobei die Färbung verschwindet und ein farbloses Kristallinat entsteht. Ausbeute 7 g (87,5 %), das Produkt konnte als das von H. Fiesselmann und H. Habicht¹⁰⁾

beschriebene 3-Phenylthiophen identifiziert werden. Analog werden 23,2 g 3-Phenyl-5-methyl-thiophencarbonsäure-2-methylester in 50 ml konz Schwefelsäure gelöst, wobei dieselben Effekte zu beobachten sind. Es wird analog aufgearbeitet und man erhält 15,5 g (89 %) eines Rohprodukts, das als das von H. Fiesselmann und E. Gründl beschriebene 3-Phenyl-5-methyl-thiophen¹¹⁾ identifiziert werden konnte.

3-Methyl-5-nitro-thiophencarbonsäure-2-methylester (XXII).

In einem Dreihalskolben, versehen mit Tropftrichter und Rührwerk, befinden sich 200 g Acetanhydrid. Durch Eis-Kochsalzkühlung bringt man auf -10° und tropft im Verlauf von etwa 45 min 90 g rauchende Salpetersäure ein. Die Temperatur soll nicht über -3° steigen. Dann tropft man bei -5° bis -10° 39 g (0,35 Mol) 3-Methyl-thiophencarbonsäure-2-methylester zu der lebhaft gerührten Mischung. Ist dies geschehen, läßt man noch 20 min im Kältebad stehen und gießt dann auf Eis, verdünnt mit Eiswasser auf ca 1,5 l und läßt so unter Rühren das Acetanhydrid zersetzen. Dann nimmt man, nach Abdampfen des wäßrigen Anteils und Zufügen neuen Eiswassers, mit Methylenchlorid auf, wäscht 3 mal mit Wasser, 1 mal mit verdünnter Sodalösung und nochmals mit Wasser. Nach dem üblichen Trocknen und Abziehen des Methylenchlorids destilliert man im Wasserstrahlvacuum bis 130° Ölbadtemperatur an und fraktioniert dann an der Ölpumpe. Nach 2 maligem Destillieren erhält man ca 27 g (53,7 %) an rötlichgelbem Öl, das bald kristallin erstarrt. Aus Methanol fast farblose Nadeln vom Schmp. 64° , $Kp_{0,7} 123^{\circ}$, $Kp_{0,6} 128^{\circ}$. Löslich in Äther, Alkohol, Benzol.

Analyse: 5,070 mg Sbst. 7,822 mg CO_2 1,619 mg H_2O

$C_7H_7O_4N S$ (201,200)

Ber. C 41,81 H 3,51

Gef. C 42,11 H 3,573

3-Methyl-thiophencarbonsäure-2-hydrazid (XXIII).

31,2 g (0,2 Mol) 3-Methyl-thiophencarbonsäure-2-methylester

werden in 50 ml Butanol mit 37,6 g (0,6 Mol) 80 % igem Hydrazinhydrat versetzt und bei einer Badtemperatur von 130° 12 Std. auf Rückfluß erhitzt. Dabei ist eine schwache Zersetzung zu beobachten. Nach dem Einengen der Lösung im Vacuum kristallisieren 26 g (83,4 %) an rohem XXIII. Aus Isopropanol erhält man farblose Nadeln vom Schmp. 114°, wenig löslich in Äther, löslich in Alkohol und Wasser.

Analyse: 5,096 mg Sbst. 8,603 mg CO₂ 2,410 mg H₂O.

C ₆ H ₈ O N ₂ S (156,206)	Ber. C 46,13 H 5,16
	Gef. C 46,07 H 5,29

3,5-Dimethyl-thiophencarbonsäure-2-hydrazid (XXIV).

68 g (0,4 Mol) 3,5-Dimethyl-thiophencarbonsäure-2-methylester werden mit 100 ml Butanol und 75 g (1,2 Mol) 80 % igem Hydrazinhydrat gemischt und bei 130° Badtemperatur 24 Std. auf Rückfluß erhitzt. Nach dem Absaugen des größten Teils der Flüssigkeit kristallisieren beim Erkalten 50,5 g (74,3 %) ziemlich reinen Produkts. Aus Methanol oder Isopropanol farblose, grobe Kristalle vom Schmp. 112-113°, löslich in Alkohol und Wasser, wenig in Äther.

Analyse: 4,427 mg Sbst. 8,085 mg CO₂ 2,371 mg H₂O

C ₇ H ₁₀ O N ₂ S (170,232)	Ber. C 49,40 5,92
	Gef. C 49,84 5,99

3-Phenyl-thiophencarbonsäure-2-hydrazid (XXV).

21,8 g (0,1 Mol) 3-Phenyl-thiophencarbonsäure-2-methylester werden in 40 ml Butanol mit 18,8 g (0,3 Mol) 80 % igem Hydrazinhydrat 20 Std auf Rückfluß erhitzt. Nach dem Einengen im Vacuum kristallisieren 21,4 g (98 %) ziemlich reiner Kristalle. Aus Butanol farblose, rhombische Blättchen, seidenglänzend, vom Schmp. 158-59°.

Analyse: 4,279 mg Sbst. 9,542 mg CO₂ 1,793 mg H₂O

$C_{11}H_{10}O N_2S$ (218,272) Ber. C 60,56 H 4,62
Gef. C 60,86 H 4,69

3-Phenyl-4-methyl-thiophencarbonsäure-2-hydrazid (XXVI).

11,6 g (0,05 Mol) 3-Phenyl-4-methyl-thiophencarbonsäure-2-methylester werden mit 9,4 g (0,15 Mol) 80 % igem Hydrazinhydrat durch 20 stündigen Umsatz in 30 ml Butanol in das Hydrazid überführt. Man dampft die Lösung im Vacuum weitgehend ein und erhält dann 9 g (77,5 %) ziemlich reines Produkt, aus Butanol farblose Nadeln, wenig löslich in Äther und Wasser, Schmp. 123°.

Analyse: 4,011 mg Sbst. 9,112 mg CO_2 1,902 mg H_2O
 $C_{12}H_{12}O N_2S$ (232,298) Ber. C 62,04 H 5,20
Gef. C 62,00 H 5,20

3-Phenyl-5-methyl-thiophencarbonsäure-2-hydrazid (XXVII).

46,4 g (0,2 Mol) 3-Phenyl-5-methyl-thiophencarbonsäure-2-methylester werden in 100 ml Butanol durch 24 stündiges Erhitzen auf Rückfluß mit 37,5 g (0,6 Mol) 80 % igem Hydrazinhydrat umgesetzt. Danach wird im Vacuum eingeeengt. Ausbeute 36 g (78,2 %). Aus Butanol farblose, grobe Nadeln, löslich in Alkohol, wenig in Äther und Wasser. Fp. 122°.

Analyse: 4,549 mg Sbst. 10,399 mg CO_2 2,208 mg H_2O
 $C_{12}H_{12}O N_2S$ (232,298) Ber. C 62,04 H 5,20
Gef. C 62,38 H 5,43

3-Methyl-thenoyl-(2)-hydrazo-äthylendicarbonsäure-dimethylester (XXVIII).

1,56 g (0,01 Mol) XXVIII werden in 10 ml Methanol gelöst und tropfenweise mit 1,5 g (0,0106 Mol) Acetylendicarbonsäure-dimethylester versetzt. Es tritt sogleich heftige Reaktion ein und XXVIII kristallisiert in reinen, glänzenden Kristallen aus. Ausbeute ca 2,7 g (90,6 %). Beim Einengen der Mutterlauge erhält man quantitative Ausbeute. Aus Methanol

farblose Blättchen vom Schmp. 135°.

Analyse: 6,583 mg Sbst. 0,5998 ml N₂ (26°/709 mm)

C₁₂H₁₄O₅N₂S (298,314) Ber. N 9,31

Gef. N 9,61

3,5-Dimethyl-thienyl-(2)-aldehyd.

10 g rotes Blutlaugensalz wird in 100 ml ca 14 n wäßrigem Ammoniak gelöst. Dazu gießt man unter Rühren in Anteilen und jeweils in ganz dünnem Strahle die Lösung von 1,38 g (0,01 Mol) des Hydrazids XXIV in 5 ml Methanol. Es entwickelt sich Stickstoff und die Lösung wird gelblich trübe unter Ausscheidung eines hellgelben Niederschlags. Oben scheidet sich ein rotgelbes Öl ab, das mit 40 ml Äther aufgenommen wird. Es wird noch mit jeweils 20 ml Äther 2 mal ausgeschüttelt. Die vereinigten Ätherauszüge werden getrocknet, dann wird der Äther abgedampft. Es hinterbleibt ein Öl, aus dem sich Kristalle eines Nebenproduktes (Säure) bilden. Die Auabeute an Aldehyd bestimmten wir als DNP. Hierzu lösten wir den Rückstand in 30 ml Methanol und fällten aus 10 ml davon das DNP des Aldehyds. Man bekommt so 350,51 mg an DNP, also auf die Gesamtmenge umgerechnet 1,05153 g. Das entspricht 32,8 % d. Th. Das DNP stimmt mit dem von H. Fieselson u. G. Hombergsmeier ¹⁶⁾ erhaltenen Produkt überein.

3-Methyl-thiophencarbonsäure-2-azid (XXIX).

23,4 g (0,15 Mol) des Hydrazids XXIII werden in 50 ml Eisessig in der Wärme gelöst. Dann wird schnell auf 0-2° abgekühlt und mit einigen Eisbröckchen versetzt. Nun fügt man unter kräftiger Durchmischung im Eisbad portionsweise die konzentrierte, wäßrige Lösung von 10,5 g NaNO₂ (0,15 Mol) bei 0-3° zu. Das gebildete Azid kann sich zuweilen erst ölig abscheiden, meist fällt es aber gleich kristallin an. Man beläßt noch 10 min im Eisbad, dann saugt man ab und wäscht mit reichlich kaltem Wasser nach. Es wird im Vacuum-exsiccator getrocknet. Im Sommer stellt man zweckmäßig den

Exsiccator in einen KÜhlschrank. Ausbeute 21 g (83,8 %). Farblose, tiefschmelzende Kristalle, wenig löslich in Wasser, leicht löslich in Äther. Das Azid ist kaum explosionsgefährlich, auf dem Drahtnetz verpufft es nur schwach.

3,5-Dimethyl-thiophencarbonsäure-2-azid (XXX).

17 g (0,1 Mol) XXIV löst man bei Zimmertemperatur in 25 ml Eisessig und nitrosiert wie oben angegeben mit einer konzentrierten, wäßrigen Lösung von 7 g NaNO_2 (0,1 Mol) bei 0-5°. Es ist durch intensive Durchmischung und gute Kühlung im Eisbad die beträchtliche Wärmetönung auszugleichen. Bei einem Versuch stieg trotzdem die Temperatur kurzzeitig bis 40°, ohne daß eine Zersetzung beobachtet wurde. Aus dieser Probe kristallisierte das Azid in groben, rhombischen Kristallen, sonst fällt es als Kristallpulver in einer Ausbeute von 17 g (90,5 %) an. Das Azid kann unbedenklich staubtrocken längere Zeit bei Zimmertemperatur aufbewahrt werden, beim Erhitzen auf dem Metallspatel tritt nur schwaches Verpuffen ein.

3-Phenyl-thiophencarbonsäure-2-azid (XXXI).

7 g (0,032 Mol) XXV werden in 20 ml Eisessig in der Wärme gelöst und in der üblichen Art mit 2,21 g NaNO_2 als gesättigte wäßrige Lösung bei 0-5° unter Zusatz einiger Eisbröckchen im Eisbad ins Azid überführt. Nach 10 minütigem Stehen wird mit 10 ml Wasser versetzt und abgesaugt. XXXI konnte ohne Schwierigkeiten im Vacuumexsiccator staubtrocken erhalten und längere Zeit aufbewahrt werden. Beim Erhitzen auf dem Drahtnetz verpufft es ziemlich heftig, beim Erhitzen über freier Flamme verbrennt es blitzartig. Ausbeute 6 g (81,6 %).

3-Phenyl-4-methyl-thiophencarbonsäure-2-azid (XXXII).

5,8 g (0,025 Mol) XXVI werden in 15 ml Eisessig gelöst und nach Abkühlen auf 0° mit einigen Eisbröckchen versetzt. Nun azotiert man portionsweise unter guter Durchmischung

mit einer konz. wäßrigen Lösung von 1,75 g (0,025 Mol) NaNO_2 . Das gebildete Azid scheidet sich sofort als Kristallpulver ab. Nach einigem Stehen im Eisbad wird mit 10 ml Eiswasser verdünnt und abgesaugt. Nachwaschen mit reichlich Wasser. Es kann mit der nötigen Vorsicht unbedenklich im Vacuumexsiccator getrocknet werden. Das staubtrockene Kristallpulver verhält sich ähnlich wie XXXI. Ausbeute 5,3 g (87,2 %).

3-Phenyl-5-methyl-thiophencarbonsäure-2-azid (XXXIII).

11,6 g (0,05 Mol) XXVII werden in 20 ml Eisessig gelöst und analog mit einer konz. wäßrigen Lösung von 3,5 g (0,05 Mol) NaNO_2 ins Azid überführt. Das ausgeschiedene, farblose Kristallpulver kann im Vacuumexsiccator getrocknet werden. Ausbeute 12 g (98,9 %). XXXIII verhält sich wie XXXI.

Reaktion des Azids XXIX mit Hydrazinhydrat.

1,67 g (0,01 Mol) XXIX werden mit 7 ml 98 % igem Hydrazinhydrat versetzt und vorsichtig erhitzt. Bei ca 80° kommt eine lebhafte Reaktion in Gang. Man erhitzt im ganzen 1 Std. zuletzt auf Rückfluß, dann läßt man abkühlen und erhält das Carbonsäurehydrazid XXIII als schöne Nadeln. Ausbeute 1,5 g (96 %).

Reaktion des Azids XXX mit Hydrazinhydrat.

4,53 g (0,025 Mol) XXX wird wie oben mit 15 ml 98 % igem Hydrazinhydrat in der Hitze umgesetzt. Man erhält ca 4 g XXIV (94 %).

N-Isopropyliden-3-methyl-thiophencarbonsäure-2-hydrazid (XXXIV).

Man erhitzt eine Probe von ca 150 mg XXIII in 5 ml Wasser mit etwas überschüssigem Aceton kurze Zeit. Bald fällt die Acetonverbindung XXXIV in farblosen Kristallblättchen aus.

Aus Alkohol sind es farblose, sechseckige Blättchen vom Schmp. 162° . (Cyclohexanonverbindung, analog dargestellt, farblose Nadeln vom Schmp. $145,5^{\circ}$ (XXXV)).

N-Isopropyliden-3,5-dimethyl-thiophencarbonsäure-2-hydrazid (XXXVI).

1,8 g XXIV in 20 ml heißem Wasser wird mit ca 8 ml Aceton versetzt. Unter Wärmetönung fällt schon in der Hitze ein farbloser, kristalliner Niederschlag aus. Man isoliert 2 g (95 %) ziemlich reinen Rohprodukts. Nach Umkristallisieren aus Methanol besteht XXXV aus farblosen Nadeln vom Schmp. 160° (Subl) löslich in Alkohol, wenig in Wasser.

Analyse: 4,690 mg Sbst. 9,855 mg CO_2 2,850 mg H_2O

$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O N}_2\text{S}$ (210,294) Ber. C 57,11 H 6,71

Gef. C 57,35 H 6,80

N,N'-Bis-(3-Methyl-thien-2-yl)-carbodiimid (XXXVII).

3,34 g (0,02 Mol) XXIX werden mit 15 ml Eisessig + 5 ml Wasser erhitzt. Der entstehenden klaren Lösung werden einige Vacuumsiedesteine beigelegt. An diesen wird bei der Zersetzung CO_2 und N_2 entwickelt. Wenn die Gasentwicklung lebhafter wird, läßt man ohne weitere Wärmezufuhr ausraegieren. Nach kurzer Zeit fällt schon in der Hitze der symmetrisch substituierte Harnstoff aus, er wird nach Zusatz von Wasser und weiterem, 10 minütigem Erhitzen abgesaugt und mit Methanol nachgewaschen. Getrocknet wird zweckmäßig im Vacuumexsiccator. Ausbeute 2,38 g (94,3 %). Aus Glycolsäurebutylester erhält man farblose, feine Nadeln, wenig löslich in Wasser, etwas in Alkohol und Eisessig. Zp. 238° (vorher etw. Subl.)

Analyse: 4,337 mg Sbst. 8,329 mg CO_2 1,831 mg H_2O

$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O N}_2\text{S}_2$ (252,354) Ber. C 52,36 H 4,79

Gef. C 52,40 H 4,72

N,N'-Bis-(3,5-Dimethyl-thien-2-yl)-carbodiimid (XXXVIII).

7,35 g (0,04 Mol) XXX werden mit 30 ml Eisessig, 10 ml Wasser und 2 Vacuumsiedesteinchen versetzt und im Becherglas erwärmt, wobei Lösung eintritt und bald lebhafte Zersetzung beginnt. Nach 2-3 Minuten kristallisiert der substituierte Harnstoff schon in der Hitze aus. Weitere 20 ml Wasser werden zugefügt und noch etwa 10 min zum Sieden erhitzt, wobei das Gemisch ziemlich stoßen und spritzen kann. Nach dem Abkühlen wird abgesaugt, gründlich mit Wasser, etwas Methanol und schließlich Äther nachgewaschen und im Vacuumexsiccator getrocknet. Ausbeute 5,1 g (91 %). Aus Alkohol farblose Nadeln, unlöslich in Wasser, wenig löslich in Methanol, löslich in Eisessig. Mit Acetanhydrid flüchtig; Zp 254°

Analyse: 2,853 mg Sbst. 0,260 ml N₂ (24°/744 mm)

C₁₃H₁₆O N₂S₂ (280,406) Ber. N 9,99

Gef. N 10,23

N,N'-Bis-(3-Phenyl-thien-2-yl)-carbodiimid (XXXIX).

4,6 g (0,02 Mol) XXXI werden in 30 ml Pyridin gelöst. Nach Zugabe eines Vacuumsiedesteins wird mit aufgesetztem Rückflußkühler erhitzt. Bei ca 80° beginnt die Gasentwicklung. Nun unterbricht man die Wärmezufuhr und läßt die lebhafte Reaktion alleine ablaufen. Zu heftiges Aufschaukeln kann leicht durch mäßiges Kühlen moderiert werden. Zum Schluß erhitzt man noch etwa 5 min zum Sieden. Dann wird durch den Kühler 10 ml Wasser in die Mischung gegossen, wobei sich das Isocyanat lebhaft zum Harnstoff umsetzt, der gleich die Lösung in einen Kristallbrei verwandelt. Nach Absaugen und Nachwaschen mit wenig Wasser, Methanol und Äther erhält man ein reinweißes Kristallpulver in einer Ausbeute von 3,7 g (98,2 %). Aus Butanol farblose, kleine Nadeln, Zp 248-49°.

Analyse: 4,103 mg Sbst. 0,2826 ml N₂ (23°/740 mm)

C₂₁H₁₆O N₂S₂ (376,486) Ber. N 7,44

Gef. N 7,73

N,N'-Bis-(3-Phenyl-4-methyl-thien-2-yl)-carbodiimid (XL).

2,43 g (0,01 Mol) XXXII werden in 12 ml Eisessig + 5 ml Wasser gelöst und nach Zugabe eines Vacuumsiedesteins durch kurzes Erhitzen zersetzt, wie oben näher beschrieben. Nach 1-2 min fällt XL voluminös aus. Man fügt noch 10 ml Wasser zu und erhitzt nochmals vorsichtig zum Sieden. Ausbeute nach gründlichem Trocknen 1,8 g (90 %). Farblose, feine Nadeln aus Glycolsäurebutylester, wenig löslich in den meisten organischen Lösungsmitteln, Zp 250°.

Analyse: 4,036 mg Sbst. 0,260 ml N₂ (23°/737 mm)

C₂₃H₂₀O N₂S₂ (404,538) Ber. N 6,92

Gef. N 7,20

N,N'-Bis-(3-Phenyl-5-methyl-thien-2-yl)-carbodiimid (XLI).

12,5 g (0,05 Mol) XXXIII werden analog XXXIX in 50 ml Pyridin thermisch zum Isocyanat zersetzt, dann überführt man ebenso mit 10 ml Wasser zum substituierten Harnstoff. Nach gründlichem Trocknen erhält man 9 g (89 %). Aus Butanol farblose, seidenglänzende, feine verfilzte Nadeln, unlöslich in Wasser, Äther. Zp 220°.

Analyse: 3,951 mg Sbst. 9,926 mg CO₂ 1,808 mg H₂O

C₂₃H₂₀O N₂S₂ (404,538) Ber. C 68,28 H 4,98

Gef. C 68,56 H 5,12

2-Acetyl-amino-3-methyl-thiophen (XLII).

33,4 g (0,2 Mol) XXIX werden in 150 ml trockenem Pyridin gelöst. Dazu fügt man 60 ml Acetanhydrid und 20 ml Eisessig. Das Ganze befindet sich in einem 500 ml Rundkolben,

der mit Rückflußkühler und Feuchtigkeitsabschluß versehen ist. Nach Zugabe einiger Vacuumsiedesteine wird über dem Drahtnetz im Luftbad vorsichtig bis zum Anspringen der exothermen Reaktion erhitzt. Diese beginnt etwa um 80° . Man unterbricht die Wärmezufuhr, wenn an den Siedesteinen eine mäßige Gasentwicklung zu beobachten ist. Ein zu starkes Anwachsen der Reaktion verhindert man leicht durch Kühlung des Reaktionskolbens mit Wasser, jedoch darf nicht zu stark gekühlt werden, da die Reaktion sonst leicht erlischt. Nach Abklingen der spontanen Gasentwicklung erhitzt man die Mischung noch 90 min zum Sieden, dann wird das Pyridin unter vermindertem Druck (ca 100 mm; Übergang bei ca 70°) abdestilliert. Das Restvolumen von 50-70 ml gießt man in 150 ml Eiswasser. Man dekantiert nach einigem Rühren von der ausgeschiedenen Schmiere ab und zersetzt die Diacetylaminoverbindung durch Verrühren mit eiskalter Soda-lösung. Durch öfteres Extrahieren der Kristallschmiere mit siedendem Wasser oder sehr stark verdünntem Alkohol erhält man das reine XLII in einer Ausbeute von 22 g (71 %) als farblose Nadeln, bzw. Rhomben vom Schmp. $131-132^{\circ}$ (unter schw. Subl.), löslich in Alkohol, wenig löslich in kaltem Wasser.

Analyse: 4,019 mg Sbst. 7,989 mg CO_2 2,120 mg H_2O

2,885 mg Sbst. 0,238 ml N_2 ($24^{\circ}/747$ mm)

$\text{C}_7\text{H}_9\text{O N S}$ (155,216) Ber. C 54,17 H 5,84 N 9,02
Gef. C 54,24 H 5,90 N 9,32

2-Diacetyl-amino-3-methyl-thiophen (XLIII).

Mit 33,4 g XXIX (0,2 Mol) wird verfahren, wie bei XLII angegeben. Im Gegensatz dazu wird die im Eiswasser ausgeschiedene Schmiere sofort in Methylenchlorid aufgenommen und ohne Waschen, nach Filtrieren durch mehrere Schichten trockenen Filtrierpapiers, destilliert. Ab $57^{\circ}/11$ mm 2,2 g gelbe, leichtbewegliche Flüssigkeit, Geruch nach Pyridin; ab $135^{\circ}/11$ mm 21 g schwach gelbe, ölige Flüssigkeit, danach bei steigender Temperatur 6,5 g Öl, das bald

kristallisiert (Monoacetylaminoverbindung XLII) (21 %). Bei der Redestillation der 2. Fraktion erhält man 20 g farblosen Öls (50,7 %), Kp_3 123°, das sich bei längerem Aufbewahren unter Dunkelfärbung zersetzt. Mit verdünnten Säuren und Alkalien tritt unter Wärmetönung Reaktion unter Bildung von XLIII ein. Sonstige Siedepunkte: $Kp_{O,2}$ 92°, $Kp_{O,4}$ 96°.

Analyse: 9,264 mg Sbst. 11,020 mg $BaSO_4$
 2,990 mg Sbst. 0,198 ml N_2 (27°/725 mm)
 $C_9H_{11}O_2N$ S (197,252) Ber. N 7,10 S 16,26
 Gef. N 7,19 S 16,33

Absorptionsbanden von XLII u. XLIII im UV.

XLII besitzt eine breite, verwaschene Bande mit schwach ausgebildeten Maxima bei 216 und 266 m. XLIII eine kürzere Bande mit Wendepunkt bei 218 m und Maximum bei 236 m. Im UR besitzt XLIII eine starke Carbonylbande bei 1718 cm^{-1} , die bei XLII fehlt.

2-Acetyl-amino-3,5-dimethyl-thiophen (XLIV).

9,05 g (0,05 Mol) XXX löst man in 50 ml trockenem Pyridin, dazu gibt man 15 ml Acetanhydrid und danach 5 ml Eisessig. Zunächst wird, wie unter XLII beschrieben, bei 70–90° vorsichtig zersetzt. Nach 20–30 min ist die Gasentwicklung abgeklungen. Man erhitzt dann die hellgelbe Lösung 1 Std. zum Sieden, dann wird ein Teil des Pyridins unter vermindertem Druck abdestilliert, der Rückstand in 250 ml Wasser gegossen und 1/2 Std gerührt. Das Wasser wird abdekantiert, nochmals werden 250 ml Wasser zugegeben und nach einer halben Stunde wird in Methylenchlorid aufgenommen und nach kurzem Trocknen destilliert. Man fängt alles bei 140–73°/10–11 mm übergetriebene Produkt auf. Nach Anreiben mit etwas Petroläther kristallisieren daraus 6 g (71 %) ziemlich reines XLIV. Das im Destillat noch vorhandene, wenige Öl, das die Diacetylaminoverbindung darstellt, kann mit verdünnter, eiskalter HCl zerlegt werden und liefert noch einen geringen

Anteil von XLIV. Aus Wasser, oder besser stark verdünntem Alkohol erhält man farblose, grobe Kristalle, löslich in Alkohol, wenig löslich in Petroläther und kaltem Wasser.

Analyse: 3,992 mg Sbst. 8,341 mg CO₂ 2,249 mg H₂O
 3,990 mg Sbst. 0,350 ml N₂ (24°/747 mm)

C₈H₁₁O N S (169,242) Ber. C 56,79 H 6,55 N 8,28
 Gef. C 57,02 H 6,30 N 8,59

2-Acetylamino-3-phenyl-thiophen (XLV).

4,6 g (0,02 Mol) XXXI werden in 20 ml trockenem Pyridin unter Feuchtigkeitsabschluß gelöst und nach Zugabe einiger Vacuumsiedesteine über dem Drahtnetz im Luftbad vorsichtig bis zum Beginn der Gasentwicklung erhitzt. Nun wird die Wärmezufuhr sofort gestoppt und man läßt die Zersetzung unter eventuellem Kühlen des Reaktionskolbens mit Wasser bei mäßiger Geschwindigkeit ablaufen. Nach Beendigung der Hauptreaktion gibt man durch den sonst mit einem durchlässigen CaCl₂-Rohr verschlossenen Rückflußkühler 10 ml Acetanhydrid zur Mischung. Erst nach Zugabe von 2 ml Eisessig, unmittelbar danach, kommt die Reaktion in Gang. Man erhitzt anschließend noch 30 min auf schwachen Rückfluß, dann wird in 250 ml Wasser + Eis gegossen und von der ausgeschiedenen Schmiere abdekantiert. Erhitzt man die Schmiere mit 100 ml Wasser, so wird sie nach dem Abkühlen fest und teilweise kristallin. Durch oftmaliges Extrahieren dieses Rohprodukts mit siedendem Wasser oder stark verdünntem Alkohol kann die Acetylaminoverbindung rein erhalten werden. Sie fällt nach dem Abkühlen in farblosen, oder, wenn zu schwach verdünnter Alkohol verwendet wurde, in gelblichen Nadeln an. Ausbeute 2,4 g (55,3 %). Aus stark verdünntem Alkohol + Tierkohle farblose Nadeln vom Schmp. 142,5°, löslich in Alkohol, Methylenchlorid, wenig in kaltem Wasser.

Analyse: 4,698 mg Sbst. 0,2548 ml N₂ (22°/740 mm)

C₁₂H₁₁O N S (217,282) Ber. N 6,44
 Gef. N 6,11

2-Acetylamino-3-phenyl-4-methyl-thiophen (XLVI).

2,43 g (0,01 Mol) XXXII löst man in 10 ml trockenem Pyridin und versetzt unter Feuchtigkeitsausschluß mit 3 ml Acetanhydrid + 1 ml Eisessig. Die Lösung wird in der üblichen Weise bis zur beginnenden Gasentwicklung erhitzt, dann läßt man auf mäßiger Rate ausreagieren und erhitzt schließlich noch 30 min auf Rückfluß. Nach dem Abkühlen wird in 100 ml Eiswasser eingerührt, das Wasser von der ausgeschiedenen Kristallschmiere abdekantiert und die Acetylaminoverbindung durch mehrfaches Extrahieren mit heißem, stark verdünntem Alkohol + Tierkohle isoliert. Ausbeute 1,6 g (69,2 %). Aus verdünntem Alkohol farblose Nadeln, bzw. langgestreckte, rhombische Blättchen, Fp. 172° unter schw. Subl. Löslich in Alkohol, Äther.

Analyse: 4,283 mg Sbst. 10,563 mg CO₂ 2,194 mg H₂O

C₁₃H₁₃O N S (231,308) Ber. C 67,50 H 5,66
Gef. C 67,30 H 5,73

2-Acetylamino-3-phenyl-5-methyl-thiophen (XLVII).

a) 2,43 g (0,01 Mol) XXXIII werden, wie bei der Darstellung von XLVI angegeben, abgebaut. Die Ausbeute beträgt 1,75 g (75,7 %). Aus stark verdünntem Alkohol farblose, bzw. aus Butylacetat farblose, sternförmig verwachsene Nadeln, löslich in Alkohol, wenig in kaltem Wasser. Fp. 130°.

Analyse: 3,932 mg Sbst. 9,767 mg CO₂ 2,032 mg H₂O

C₁₃H₁₃O N S (231,308) Ber. C 67,50 H 5,66
Gef. C 67,79 H 5,78

b) 9,72 g (0,04 Mol) XXXIII werden in 30 ml Acetanhydrid + 5 ml Eisessig gelöst, die sich in einem mit Rückflußkühler und Feuchtigkeitsabschluß versehenen Kolben befinden. Man erwärmt vorsichtig, bis die exotherme Reaktion unter lebhafter Gasentwicklung in Gang gekommen ist, wobei man darauf achtet, daß sie nicht zu heftig verläuft. Durch gelegent-

liches Kühlen mit Wasser kann sie leicht abgebremst werden. Nach einiger Zeit kristallisiert als Nebenprodukt der substituierte Harnstoff XLI aus. Es wird noch 10 min zum schwachen Sieden erhitzt und nach dem Abkühlen vom Harnstoff abgesaugt. Dieser fällt nach dem Waschen mit etwas Methanol und Trocknen im Vacuumexsiccator in einer Menge von 4,6-5,2 g (57-64 %) an. Das Filtrat gießt man in 150 ml Eiswasser unter Rühren, wobei sich ein gelbes Öl abscheidet, aus dem sich bald eine Kristallschmiere bildet. Nach Abgießen der überstehenden Flüssigkeit und digerieren mit verdünnter Sodaauslösung erhält man eine Kristallmasse, die das rohe XLVII darstellt. Es wird scharf abgesaugt und mit etwas heißem Wasser gewaschen. Ausbeute 3-3,5 g (32,5-37,9 %). Reinigung erfolgt wie bei a).

2-Phthaloylamino-3-methyl-thiophen (XLVIII).

a) 16,7 g (0,1 Mol) XXIX werden in einem Rundkolben mit Rückflußkühler und Feuchtigkeitsabschluß in 100 ml trockenem Pyridin gelöst und mit 14,8 g (0,1 Mol) fein pulverisiertem Phthalsäureanhydrid versetzt. Dann heizt man in der üblichen Weise über dem Drahtnetz im Luftbad nach Zugabe einiger Vacuumsiedesteine bis zur beginnenden Gasabspaltung auf, läßt mäßig ausreagieren und erhitzt dann noch 1 Std. zum schwachen Sieden. Das Pyridin wird sodann unter vermindertem Druck abdestilliert. Aus dem resultierenden braunen Rückstand kristallisiert bald das rohe XLVIII. Nach einmaligem Umkristallisieren aus Isopropanol erhält man 15,5 g (63,8 %). Die reine Verbindung stellt schwach gelbe Nadeln vom Schmp. 174° dar (Subl. bei ca 170° zu Rhomben u. Nadeln), unlöslich in Wasser. Es bereitet Schwierigkeiten, die Verbindung völlig frei von Phthalsäureanhydrid zu erhalten.

Analyse: 4,384 mg Sbst. 10,380 mg CO_2 1,530 mg H_2O

$\text{C}_{13}\text{H}_9\text{O}_2\text{N S}$ (243,276) Ber. C 64,18 H 3,72

Gef. C 64,61 H 3,91

b) In einer Reibschale pulverisiert man 0,5 g (0,002 Mol) XXXVII und 0,59 g (0,004 Mol) Phthalsäureanhydrid zu einem innigen Gemenge. Man überführt in einen 50 ml Kolben, der mit einem Uhrglas bedeckt ist und erhitzt die Mischung in einem Ölbad, bzw. Metallbad vorsichtig zum Schmelzen. Das farblose Pulver geht dabei rasch unter Gasentwicklung in eine gelbe bis rotgelbe Schmelze über. Man achtet darauf, daß kein Verlust an Phthalsäureanhydrid durch Sublimation eintritt und schabt in kurzen Abständen das an Kőlbchenwand und Uhrglas niedergeschlagene Sublimat in die Schmelze zurück. Wenn trotz Temperatursteigerung keine Gasentwicklung mehr beobachtet wird, ist die Reaktion beendet. (Innerhalb ca 10 min). Das nach dem Abkühlen entstehende, kristalline Rohprodukt kann aus wenig Glycolsäurebutylester umkristallisiert werden und wiegt dann etwa 0,75 g (77,2 %). Weitere Reinigung durch Umkristallisieren aus Glycolsäurebutylester oder Isopropanol.

2-Phthaloylamino-3,5-dimethyl-thiophen (XLIX).

a) 18,8 g (0,1 Mol) XXX werden, wie bei XLVIII geschildert, in 100 ml Pyridin bei Gegenwart von 14,8 g (0,1 Mol) Phthalsäureanhydrid umgesetzt. Nach einmaligem Umkristallisieren erhält man XLIX in einer Ausbeute von 18,2 g (70,8%). Aus Isopropanol gelbliche Nadeln, bzw. aus Glycolsäurebutylester Blättchen vom Schmp. 175° (Subl. ab etwa 130°)

Analyse: 4,281 mg Sb. 10,209 mg CO_2 1,600 mg H_2O

6,119 mg Sb. 0,290 ml N_2 ($24^{\circ}/730$ mm)

$\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N S}$ (257,302) Ber. C 65,34 H 4,31 N 5,44

Gef. C 65,08 H 4,18 N 5,23

b) 5,6 g (0,02 Mol) XXXVIII werden mit 5,92 g (0,04 Mol) Phthalsäureanhydrid innig verrieben. Dann wird weiter verfahren, wie bei XLVIII geschildert. Nach einmaligem Umkristallisieren aus Isopropanol erhält man 8,1 g (78,8 %) XLIX. Reinigung erfolgt wie unter a).

2-Phthaloylamino-3-phenyl-5-methyl-thiophen (L).

a) 12,15 g (0,05 Mol) XXXI werden in 50 ml trockenem Pyridin mit 7,4 g Phthalsäureanhydrid (0,05 Mol) wie bei XLVIII umgesetzt. Im Laufe der Reaktion färbt sich die Lösung zunehmend goldgelb. Man erhitzt zur Vervollständigung der Umsetzung noch 2 Std auf Rückfluß. Dann wird weiter aufgearbeitet, wie bei XLVIII geschildert. Nach einmaligem Umkristallisieren aus Glycolsäurebutylester erhält man 12,2 g (76,5 %) gelber Nadeln, die aber noch Spuren Phthalanhydrid enthalten. Aus GB-Ester goldgelbe rhombische Blättchen, Fp 152°, löslich in Alkohol, Äther, wenig in Wasser.

Analyse: 3,937 mg Sbst. 10,298 mg CO₂ 1,449 mg H₂O

C₁₉H₁₃O₂N S (319,368) Ber. C 71,47 H 4,10

Gef. C 71,32 H 4,09

b) 8,1 g (0,02 Mol) XLI werden mit 5,92 g (0,04 Mol) Phthalsäureanhydrid innig und fein verrieben und wie bei XLVIII geschmolzen. Nach Beendigung der Reaktion wird die rotgelbe Schmelze in der Kälte kristallin. Aus wenig Glycolsäurebutylester umkristallisiert, erhält man 10,5 g (82,4 %) L. Weitere Reinigung erfolgt wie oben.

3-Methyl-thien-2-yl-isocyanat (LI).

9,05 g (0,05 Mol) XXIX werden in 30 ml trockenem Toluol gelöst und in einem Kolben, versehen mit Rückflußkühler und Feuchtigkeitsabschluß im Luftbad nach Zufügen einiger Vacuumsiedesteinchen erhitzt. Bei ca 60° beginnt die Zersetzung und man hält durch Kühlen oder Erhitzen bei mäßiger Gasentwicklung. (70-80°). Nach einer Stunde wird 20 min zum Sieden erhitzt. Nun destilliert man vorsichtig, um ein Übersäumen zu vermeiden, das Toluol ab und rectifiziert schließlich das Isocyanat. Man erhält 6,2 g (89,3 %) einer farblosen, stark lichtbrechenden, nur schwach riechenden Flüssigkeit vom Kp₁₁ 68°, bzw. Kp₁₀ 66°, die sich an der Luft nur kurze Zeit hält und dann unter Aus-

flocken eine braune Färbung annimmt.

Analyse: 7,170 mg Sbst. 13,761 mg CO₂ 2,451 mg H₂O

C₆H₅O N S (139,174) Ber. C 51,85 H 3,62

Gef. C 52,37 H 3,82

N-(3-Methyl-thien-2-yl)-carbaminsäurecyclohexylester (LII).

2,8 g (0,02 Mol) LI werden unter strengem Feuchtigkeitsabschluß mit 2 g (0,02 Mol) Cyclohexanol vermischt. Unter Wärmetönung und Auftreten einer rot-blau-fluoreszierenden Färbung tritt Reaktion ein und kurz danach kristallisiert das Urethan in praktisch quantitativer Ausbeute mit bemerkenswerter Kristallisationswärme. Aus Toluol farblose Nadeln, Fp 94°, gut löslich in Alkohol, Äther, Benzol.

2-Succinoylamino-3-methyl-thiophen (LIII).

2,52 g (0,01 Mol) XXXVI und 2,36 g Bernsteinsäure (0,02 Mol) werden in einer Reibschale innig verrieben. Man überführt in einen kleinen Weithalserlenmeyerkolben und erhitzt auf der Heizplatte, die mit einem Asbestplättchen bedeckt ist, vorsichtig zum Schmelzen. Die Reaktion (bei ca 150°) setzt unter lebhaftem Abspalten von CO₂ und Wasserdampf ein. Man sorgt dafür, daß das an den oberen Glaswänden kondensierte Wasser nicht in die Schmelze zurücktropft. Nach Beendigung der CO₂-Entwicklung läßt man erkalten und kristallisiert das feste Rohprodukt aus Wasser um. Man gewinnt so 3 g (76,9 %) farbloser Nadeln vom Schmp. 138°, löslich in heißem Wasser und Alkohol.

Analyse: 4,915 mg Sbst. 10,000 mg CO₂ 2,060 mg H₂O

3,010 mg Sbst. 0,196 ml N₂ (26°/724 mm)

9,247 mg Sbst. 11,560 mg BaSO₄

C₉H₉O₂N S (195,236) Ber. C 55,38 H 4,64 N 7,17

S 16,42

Gef. C 55,52 H 4,69 N 7,09

S 16,00

2-Succinoylamino-3,5-dimethyl-thiophen (LIV).

7 g (0,025 Mol) XXXVII werden mit 5,9 g (0,05 Mol) Bernsteinsäure wie bei LIII beschrieben, umgesetzt. Nach Beendigung der Gasentwicklung läßt man abkühlen und kristallisiert das gelbbraune Rohprodukt aus verdünntem Alkohol um. Ausbeute 7 g (67 %). Weitere Reinigung durch Umkristallisieren aus Wasser + Tierkohle. Schwach gelbe Nadeln vom Schmp. $134,5^{\circ}$ (schw. Subl.). Löslich in heißem Wasser und Alkohol.

Analyse: 4,925 mg Sbst. 10,440 mg CO_2 2,450 mg H_2O
 3,198 mg Sbst. 0,200 ml N_2 ($27^{\circ}/727$ mm)
 9,247 mg Sbst. 10,030 mg BaSO_4

$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N S}$ (209,262) Ber. C 57,40 H 5,29 N 6,69
 S 15,32
 Gef. C 57,52 H 5,54 N 6,81
 S 14,90

2-Amino-3-methyl-thiophen-hydrochl. (LV).

3,9 g (0,025 Mol) der Acetaminoverbindung XLII werden in 70 ml 4n methanolischer HCl, die sich in einem Kolben mit Rückflußkühler und Feuchtigkeitsabschluß befinden, gelöst. Nun wird 2 Std. auf Rückfluß erhitzt. Die anfangs farblose Lösung nimmt im Verlauf der Alkoholyse eine hellrote Färbung an. Die Hauptmenge der methanolischen HCl wird abdestilliert und der Rest im Vacuum abgetrieben. Das zurückbleibende, hellbraune Öl wird nach einigem Stehen unter Feuchtigkeitsabschluß kristallin. Eventuell muß angerieben werden. Nach dem Abpressen auf Ton im Exsiccator wiegt es 3 g (80,1 %). Die weitere Reinigung macht Schwierigkeiten. Nur aus wenig methanolischer HCl unter Tiefkühlung konnten wir es verlustreich umkristallisieren. Es stellt dann farblose, längliche, fast rechteckige Blättchen dar, Fp $54-55^{\circ}$, gut löslich in Alkohol, sehr hygroskopisch.

Analyse: 5,487 mg Sbst. 0,4342 ml N_2 ($26^{\circ}/737$ mm)

$C_5H_8N S Cl$ (149,645) Ber. N 9,37
Gef. N 8,76

2-Amino-3,5-dimethyl-thiophen-hydrochl. (LVI).

4,3 g (0,025 Mol) XLIII werden in 70 ml 4n methanolischer HCl gelöst und unter Feuchtigkeitsabschluß 3 Std. auf Rückfluß erhitzt. Die zunächst helle Lösung kann sich im Verlauf der Spaltung gelbbraun färben. Man zieht nun im Vacuum die methanolische HCl bis zur Trockene ab, wobei gegen Ende glitzernde Kristalle ausfallen. Sie werden mit wenig eiskalter methanolischer HCl gewaschen. Ausbeute ca 3 g (73,4 %). Aus methanolischer HCl unter Tiefkühlung erhält man farblose, langgestreckte Blättchen, Fp $155,5^{\circ}$, löslich in Alkohol und Wasser.

Analyse: 5,724 mg Sbst. 0,4342 ml N_2 ($26^{\circ}/741$ mm)

$C_6H_{10}N S Cl$ (163,671) Ber. N 8,55
Gef. N 8,44

2-Amino-3-phenyl-5-methyl-thiophen-hydrochl. (LVII).

11,55 g (0,05 Mol) XLVII werden, wie oben beschrieben, mit 140 ml 4n methanolischer HCl zerlegt. Nach dem Abziehen der methanolischen HCl im Vacuum aus der noch ziemlich hellen Lösung hinterbleibt LVII als kristalliner Rückstand. Nach Waschen mit wenig eiskalter methanolischer HCl erhält man 10 g (88,9 %) Rohprodukt. Aus methanolischer HCl farblose, lange Nadeln, die bei 115° zu sublimieren beginnen, bei ca 150° zeigt sich beginnende Zersetzung unter Braunfärbung, bei 171° ist alles zu einer schwarzen Masse zersetzt.

Analyse: 5,398 mg Sbst. 0,2979 ml N_2 ($27^{\circ}/737$ mm)

$C_{11}H_{12}N S Cl$ (225,737) Ber. N 6,20
Gef. N 6,11

3-Methyl-2-aminothiophen (LVIII) in Lösung.

a) 2,43 g (0,01 Mol) der Phthaloylaminoverbindung XLVIII

werden in einem Kölbchen mit Rückflußkühler in 30 ml Iso-propanol zum Sieden erhitzt. Es tritt nur teilweise Lösung ein. Nach Zugabe von 0,55 g (0,01 Mol) 92 % igem Hydrazinhydrat entsteht aber sogleich eine klare Lösung. Nach wenigen Minuten fällt die Zwischenverbindung voluminös aus. Nach weiteren 10 min Erhitzen wird diese mit 3 ml konz HCl zerlegt. Der Niederschlag färbt sich grau und teilweise Zersetzung macht sich durch schwachen H_2S -Geruch bemerkbar. Das ganze wird schnell im Vacuum weitgehend eingeeengt, der Rückstand mit Äther überschichtet und mit 2n Sodalösung alkalisch gemacht. Durch Schütteln wird das freie Amin in den Äther aufgenommen.

b) 500 mg des Aminhydrochlorids LV werden in 15 ml halbkonzentrierter Sodalösung eingetragen, die sich in einem kleinen Tropftrichter befindet und sogleich mit Äther überschichtet. Durch Schütteln nimmt man das gebildete, freie Amin in den Äther auf. Auf der Haut erzeugt diese Lösung eine sich nach kurzer Zeit entwickelnde, charakteristische, blauviolette Färbung. Läßt man den Äther verdunsten, so hinterbleibt ein schwach gelbliches Öl, das aber an der Luft schon innerhalb weniger Sekunden unter Dunkelfärbung verharzt. Besonders schön kann man diese außerordentliche Luftempfindlichkeit beobachten, wenn man einige Tropfen der ätherischen Lösung auf weißem Filtrierpapier eindunsten läßt. In der ätherischen Lösung ist das Amin einige Zeit beständig.

3,5-Dimethyl-2-aminothiophen (LIX) in Lösung.

2,57 g (0,01 Mol) der Phthaloylaminoverbindung XLIX werden wie bei LVIII angegeben behandelt. Die Aminlösung färbt die Haut nach kurzer Zeit violett. Auch sonst verhält sich LIX völlig analog LVIII.

Benzoylamino-(2)-3,5-dimethyl-thiophen (LXI).

1,6 g des Aminhydrochlorids LVI (0,01 Mol) werden in wenig Wasser gelöst und mit 15 ml 2n Natronlauge versetzt. Es

wird mit 2 g Benzoylchlorid geschüttelt. Nach einigen Minuten entsteht ein kristalliner Niederschlag. Nach dem Absaugen wird gründlich mit Wasser gewaschen, dann mit wenig Methanol. Ausbeute 1,5 g (65 %). Aus Isopropanol erhält man farblose, glänzende, abgeflachte Nadeln vom Schmp. 155°.

Analyse: 5,598 mg Sbst. 0,3038 ml N₂ (27°/739 mm)

C₁₃H₁₃O N S (231,308) Ber. N 6,05
Gef. N 6,004

3-Phenyl-5-methyl-2-aminothiophen (LX) in Lösung.

3,19 g (0,01 Mol) L werden gleichfalls, wie bei LVIII beschrieben, behandelt. Es fällt ebenso die Zwischenverbindung nach etwa 4 min aus und es wird gleichermaßen aufgearbeitet.

1,1 g (0,005 Mol) des Amin-hydrochlorids LVII werden in 15 ml halbkonz. Sodalösung eingetragen, dann wird mit 20 ml Äther überschichtet und nach Ausschütteln des Hauptanteils von LX nochmals mit 20 ml Äther extrahiert. Die fast farblose Ätherlösung ist kurze Zeit an der Luft beständig, dunstet man eine Probe ein, so erscheint eine schwach gelbliche Schmiere, die sich kurze Zeit hält, bis sie unter Braunfärbung Zersetzung erleidet.

1-(3-Phenyl-5-methyl-thien-2-yl-azo)-2-hydroxy-naphthalin (LXII).

1,35 g des Aminhydrochlorids LVII (0,006 Mol) werden in 15 ml Eisessig in der Wärme gelöst und im Eisbad abgekühlt. Nach Zugabe von einigen Eisbröckchen wird mit der konzentrierten wäßrigen Lsgung von 0,7 g NaNO₂ (0,01 Mol) langsam tropfenweise unter guter Durchmischung versetzt. Hierbei löst sich teilweise kristallisierter Eisessig wieder auf und es entsteht eine grünstichig gelbe Diazolösung, neben gelbem Niederschlag. Inzwischen hat man 0,9 g β-Naphthol in 40 ml halbkonz. Natronlauge in der Wärme gelöst,

nun gibt man dazu schnell einige Eisbröckchen und kuppelt in der so abgekühlten Lösung die beiden Komponenten. Es fällt ein braunroter Farbstoff aus. Nach dem Waschen mit Wasser erhält man ein rotbraunes Pulver. Ausbeute 1,8 g (87,2 %). Aus Eisessig erscheinen dunkelbraune Kristalle mit grünem Oberflächenglanz vom Schmp. 164° zu einer roten Flüssigkeit. Löslich in Alkohol, Eisessig, fast unlöslich in Wasser.

Auf ähnliche Weise diazotierten wir die Aminhydrochloride LV und LVI und kuppelten mit β -Naphthol zu braunroten Farbstoffen, nur führten wir die Versuche hier nicht quantitativ durch.

Analyse: 4,228 mg Sbst. 0,299 ml N_2 ($24^{\circ}/728$ mm)

$C_{21}H_{16}O N_2S$ (344,420) Ber. N 8,13

Gef. N 7,84

Hydrazinsalz des 3-Hydroxy-5-methyl-thiophencarbonsäure-2-methylesters (CI).

8,6 g (0,05 Mol) 3-Hydroxy-5-methyl-thiophencarbonsäure-2-methylester werden in 30 ml Methanol gelöst und dazu gießt man unter guter Durchmischung 2,8 g (0,05 Mol) 92 % iges Hydrazinhydrat in 5 ml Methanol. Alsbald entsteht unter Wärmetönung ein Niederschlag von farblosen, feinen Nadeln. Fp 133° unter Sublimation. $FeCl_3$ -Reaktion rein blau in Methanol.

Analyse: 4,610 mg Sbst. 6,956 mg CO_2 2,516 mg H_2O

$C_7H_{12}O_3N_2S$ (204,248) Ber. C 41,16 H 5,92

Gef. C 41,17 H 6,11

Pyrazol-3-yl-essigsäurehydrazid (LXIII).

In einem Rundkolben (500 ml) werden 31,6 g (0,2 Mol) 3-Hydroxythiophencarbonsäure-2-methylester mit 80 ml n-Butanol und anschließend mit 62,5 g (1 Mol) 80 % igem Hydrazinhydrat versetzt. Soweit der Ester in Butanol in Lösung gegangen ist,

fällt er als Hydrazoniumsalz wieder voluminös aus. Nun setzt man einen Rückflußkühler auf und erhitzt die Mischung bei einer Ölbadtemperatur von 130° 20 Std. zum Sieden. In der Wärme geht das Hydrazinsalz wieder klar in Lösung und bald entweicht durch den Kühler der abgespaltene Schwefelwasserstoff. Beim Erkalten unter Luftzutritt kann sich die vorher hellgelbe Lösung manchmal braun färben, bevor Kristallisation beginnt. Es empfiehlt sich dann, wieder anzuwärmen und den spurenweise gebildeten, dunklen Niederschlag, der die Färbung verursacht, abzufiltrieren. Aus der nun hellen Lösung kristallisieren beim Abkühlen 20 g (71,5 %) farbloser Nadeln. Beim Einengen der Mutterlauge im Vacuum erhält man noch 2,7 g (9,14 %) eines weniger reinen Kristallisats. Aus Butanol erscheint die reine Verbindung in Form farbloser Nadeln vom Schmp. 184° , löslich in Wasser, weniger in Alkohol, unlöslich in Äther.

Analyse: 0,925 mg Sbst. 0,687 ml N_2 ($23^{\circ}/740$ mm)

$C_5H_8O N_4$ (140,146)

Ber. N 40,00

Gef. N 40,07

4-Methyl-pyrazol-3-yl-essigsäurehydrazid (LXIV).

34,4 g (0,2 Mol) 4-Methyl-3-hydroxythiophencarbonsäure-2-methylester werden in 80 ml Butanol mit 62,5 g (1 Mol) 80 % igem Hydrazinhydrat 20 Std., wie bei LXIII beschrieben, zur Reaktion gebracht. Zunächst fällt wieder das Hydrazinsalz aus, das in der Hitze in Lösung geht. H_2S entweicht durch den Kühler. Beim Erkalten kristallisieren allmählich farblose Nadeln in einer Menge von 24,6 g (79,9 %). Nach dem Einengen der Mutterlauge im Vacuum erscheint eine gelbliche Schmiere, aus der durch Anreiben mit Methanol noch 3,5 g (11,35 %) eines weniger reinen Kristallisats erhalten werden können. Aus Butanol oder Methanol-Äther umkristallisiert, stellt LXIV farblose, grobkristalline Nadeln vom Schmp. 170° (schw. Subl.) dar, die sich in Wasser sehr gut, in Methanol gut und in Äther

sehr wenig lösen.

Analyse: 1,650 mg Sbst. 0,539 ml N₂ (27°/740 mm)

C₆H₁₀O N₄ (154,172)

Ber. N 36,35

Gef. N 36,19

5-Methyl-pyrazol-3-yl-essigsäurehydrazid (LXV).

Auf gleiche Weise, wie obige Beispiele, werden 17,2 g (0,1 Mol) 5-Methyl-3-hydroxythiophen-carbonsäure-2-methylester mit 31,3 g (0,5 Mol) 80 % igem Hydrazinhydrat in 50 ml Butanol zur Reaktion gebracht. Es ist hierbei möglich, daß beim Erkalten der Lösung unter Luftzutritt Spuren einer flockigen, grünen Verunreinigung auftreten, die leicht vor dem Kristallisieren des Produkts abfiltriert werden können. Aus der so entstehenden, nur schwach gelblich gefärbten Lösung kristallisieren 11,2 g (72,8 %) farbloser Nadeln aus. Nach dem Einengen der Mutterlauge lassen sich noch 2,8 g (18,2 %) eines weniger reinen Kristallisats isolieren. Das reine LXV erhält man aus Butanol als farblose Nadeln vom Schmp. 155-56°, die sich in Wasser und Alkohol, dagegen wenig in Äther lösen.

Analyse: 4,788 mg Sbst. 8,240 mg CO₂ 2,890 mg H₂O

1,747 mg Sbst. 0,5684 ml N₂ (23°/745 mm)

C₆H₁₀O N₄ (154,172)

Ber. C 46,74 H 6,54 N 36,35

Gef. C 46,96 H 6,76 N 36,78

4,5-Dimethyl-pyrazol-3-yl-essigsäurehydrazid (LXVI).

37,2 g 4,5-Dimethyl-3-hydroxythiophencarbonsäure-2-methylester (0,2 Mol) werden in 80 ml n-Butanol mit 62,5 g (1 Mol) Hydrazinhydrat versetzt, wobei sich unter Wärmetönung sofort das Hydrazinsalz als Kristallkuchen farblos, feiner Nadeln bildet, der sich beim Erhitzen wieder auflöst. Es wird nun 20 Std. wie oben umgesetzt. H₂S entweicht. Nach dem Erkalten erhält man eine erste Fraktion von 21,7 g (64,6 %) in Form feiner, leichter, farbloser,

seidenglänzender Nadeln. Beim Abziehen der Mutterlauge können noch 5,4 g (16,1 %) einer weniger reinen 2. Fraktion ähnlichen Aussehens isoliert werden. Aus Butanol umkristallisiert stellt die Verbindung farblose, verwachsene, leichte, seidenglänzende Nadeln vom Schmp. 178-79° dar, löslich in Alkohol und Wasser, schwerlöslich in Äther.

Analyse: 1,535 mg Sbst. 0,4606 ml N₂ (25°/740 mm)

C₇H₁₂O N₄ (168,198)

Ber. N 33,32

Gef. N 33,58

4-Äthyl-5-methyl-pyrazol-3-yl-essigsäurehydrazid (LXVII).

20 g 4-Äthyl-5-methyl-3-hydroxythiophencarbonsäure-2-methylester (0,1 Mol) in 50 ml Butanol werden in üblicher Weise mit 27,2 g (0,5 Mol) 92 % igem Hydrazinhydrat umgesetzt. Das zunächst entstehende Hydrazinsalz, dessen Bildung sich durch Wärmetönung verrät, fällt aus der Lösung nicht aus. Nach Beendigung der Reaktion ist es möglich, daß durch eine geringe, flockig amorphe Beimengung, die bei Luftzutritt entsteht, die Lösung grün angefärbt ist. Man filtriert dann die heiße Lösung. Beim Abkühlen kristallisieren 10 g (55 %) farblose, leichte, seidenglänzende Nadeln, beim weitgehenden Einengen der Mutterlauge im Vacuum erhält man noch 5,7 g (31,3 %) eines zweiten Anteils. Aus Butanol farblose, leichte, seidenglänzende Nadeln, Fp 179-80°, löslich in Wasser, Alkohol, wenig in Äther.

Analyse: 1,375 mg Sbst. 0,3754 ml N₂ (24°/742 mm)

C₈H₁₄O N₄ (182,224)

Ber. N 30,75

Gef. N 30,64

4,5-Trimethylen-pyrazol-3-yl-essigsäurehydrazid (CII).

9,9 g (0,05 Mol) 4,5-Trimethylen-3-hydroxythiophencarbonsäure-2-methylester werden mit 15,6 g (0,25 Mol) 80 % igem Hydrazinhydrat in 20 ml Butanol wie üblich 20 Std.

umgesetzt. Man filtriert eine dunkle Beimengung in der Hitze ab und läßt erkalten. Ausbeute an Rohprodukt ca 6 g (66,6 %). Aus Butanol farblose Stäbchen, löslich in Wasser, Alkohol, sehr wenig in Äther, F_p 201°

Analyse: 2,056 mg Sbst. 0,564 ml N_2 (21°/739 mm)

$C_8H_{12}O N_4$ (180,208) Ber. N 31,09

Gef. N 30,97

4,5-Tetramethylen-pyrazol-3-yl-essigsäurehydrazid (LXIII).

21,2 g 4,5-Tetramethylen-3-hydroxythiophencarbonsäure-2-methylester (0,1 Mol) in 50 ml Butanol mischt man mit 27,2 g (0,5 Mol) 92 % igem Hydrazinhydrat und setzt 20 Std. in der üblichen Weise um. Eine Spur dunkler amorpher Beimengung wird in der Hitze abfiltriert. Zunächst kristallisieren aus der Lösung 8,4 g farbloser Kristalle (43,9 %), nach weitgehendem Einengen der Mutterlauge noch 5,6 g (18,8 %) eines weniger reinen Anteils. Aus Butanol-Äther farblose, dicke Nadelchen, gut löslich in Butanol, wenig in Äther.

Analyse: 1,976 mg Sbst. 0,519 ml N_2 (24°/737 mm)

$C_9H_{14}O N_4$ (194,234) Ber. N 28,88

Gef. N 29,27

4-Benzyl-5-methyl-pyrazol-3-yl-essigsäurehydrazid (LXIX).

Zu 26,2 g (0,1 Mol) 4-Benzyl-5-methyl-3-hydroxythiophencarbonsäuremethylester in 50 ml Butanol fügt man 31,3 g (0,5 Mol) 80 % iges Hydrazinhydrat. Dabei fällt sofort dick das Hydrazinsalz aus. Beim Erhitzen geht es wieder in Lösung. Es wird, wie üblich, 20 Std. auf Rückfluß erhitzt, eine auftretende Grünfärbung kann durch Abfiltrieren des sie erzeugenden geringen amorphen Niederschlags entfernt werden. Fällt in der Kälte LXIX nicht aus, so fügt man 50 ml Äther zu. Man erhält 7,8 g (40,2 %) farbloser, verfilzter, leichter Kristallnadeln. Die Mutter-

lauge enthält das Produkt C. Seine Aufarbeitung wird auf Seite 113 beschrieben. Das reine LXIX besteht aus farblosen, leicht verfilzten Nadeln (aus Wasser), weniger löslich in Wasser als obige Homologe, löslich in Alkohol, wenig in Äther. Fp 152°

Analyse: 3,44c mg Sbat. 0,696 ml N₂ (23°/738 mm)

C₁₃H₁₆O N₄ (244,290) Ber. N 22,93

Gef. N 22,66

Verseifung von LXIII zum Kaliumsalz.

14 g (0,1 Mol) LXIII werden in einem 100 ml Kolben mit einer Lauge aus 5,61 g KOH in 30 ml Wasser 2 Stunden auf Rückfluß erhitzt. Die klare Lösung wird dann vorsichtig im Vacuum zur Trockene eingengt, das kristalline, farblose, glänzende Kaliumsalz wird durch Trocknung im Vacuum-exsiccator über Schwefelsäure (ca 12 Std.) von anhaftendem Hydrazinhydrat befreit.

3-Carboxymethyl-pyrazoliumchlorid (LXX).

Das trockene Kaliumsalz wird mit einer Mischung von 10 ml Wasser und 30 ml 12 n Salzsäure versetzt. Eventuell kühlt man dabei etwas mit Wasser. Das Salz geht in Lösung und KCl fällt aus. Man engt im Vacuum bis zur Trockene ein und beläßt über Nacht im Vacuumexsiccator, Trockenmittel techn. NaOH. Die erhaltene KCl-haltige Rohsäure ist theoretisch 68,6 % ig. Sie kann auf 2 Arten aufgearbeitet werden. Möchte man die Säure in größerer Menge isolieren, so empfiehlt sich Weg 1.

1.) Man überführt die Rohsäure in eine Extraktionshülse und extrahiert mit 250 ml reinem, absolutem Aceton unter Feuchtigkeitsabschluß 12 Std. dann saugt man von der im Siedekolben in schönen Nadeln kristallisierten Säure ab, gewinnt durch Destillieren des Acetons den noch gelösten Anteil, überführt das ganze in eine neue Hülse und extrahiert in gleicher Weise 12 Std. Hierdurch gewinnt man ca

12-13 g (74-80 %) an reiner, KCl - freier Säure vom Schmp. 137-40° (entsprechend der Literatur).

2.) Will man nur kleinere Mengen zur Identifizierung der Säure gewinnen, so kristallisiert man die Rohsäure vorteilhaft aus Cyclohexanon um, wobei schon nach einmaliger Prozedur die Säure praktisch KCl - frei anfällt.

Verseifung von LXIV zum Kaliumsalz.

15,4 g LXIV (0,1 Mol) werden in einer Lösung von 5,61 g KOH in 30 ml Wasser 2 Std. auf Rückfluß erhitzt. Es wird zur Trockene abgetrieben und, wie oben geschildert, nachgetrocknet. Das Kaliumsalz besteht aus farblosen, seiden-glänzenden Blättchen.

3-Carboxymethyl-4-methyl-pyrazoliumchlorid (LXXI).

Das trockene Kaliumsalz wird mit 10 ml Wasser etwas angerührt, dann mit 30 ml 12 n HCl unter gelindem Kühlen versetzt. Aus der entstehenden Lösung fällt KCl aus. Es wird, wie bei LXX beschrieben, getrocknet. Die KCl-haltige Säure wiegt 25 g (99,6 %), sie ist nach der Theorie 70,3 % ig. Zur präparativen Reindarstellung kann die Säure wieder mit absolutem Aceton extrahiert werden. Aus Cyclohexanon umkristallisiert, erhält man LXXI (oder aus Eisessig) als längliche, farblose Sechsecke, die unter Sublimation bis 205° geschmolzen sind.

Analyse: 2,454 mg Sbst. 0,3401 ml N₂ (27°/740 mm)

C₆H₉O₂N₂Cl (176,605) Ber. N 15,87
Gef. N 15,36

Verseifung von LXV zum Kaliumsalz.

7,7 g (0,05 Mol) LXV werden wie oben mit einer Lösung von 2,81 g KOH in 20 ml Wasser verseift, dann zur Trockene abgetrieben und nachgetrocknet. Setzt man rohes Hydrazid ein, so wird die sich bildende, geringe, rotgelbe Verunreinigung, wahrscheinlich durch freiwerdendes Hydrazin aus-

geflockt und kann vor dem Einengen abfiltriert werden.
Das Kaliumsalz ähnelt im Aussehen obigen Homologen.

3-Carboxymethyl-5-methyl-pyrazoliumchlorid (LXXII).

Das Salz wird mit 10 ml Wasser und 15 ml 12n HCl in der beschriebenen Weise in die Säure verwandelt und getrocknet. 12,5 g Säure + KCl (99,6 %) werden erhalten. Die Rohsäure ist theoretisch 70,3 % ig. Sie kann wieder auf 2 Arten gereinigt werden. Sowohl durch doppelte Extraktion im Soxhlet (Ausbeute 6,8 g; 77 %), als auch durch Umkristallisieren aus Cyclohexanon erhält man farblose, nach der Extraktionsmethode besonders derbe, Nadeln vom Schmp. 152-54⁰, wenig löslich in Aceton, leicht in Alkohol und Wasser.

Analyse: 2,379 mg Sbst. 0,3391 ml N₂ (24⁰/745 mm)

C₆H₉O₂N₂Cl (176,605) Ber. N 15,87
Gef. N 16,06

Verseifung von LXVI zum Kaliumsalz.

16,82 g (0,1 Mol) LXVI wird mit 5,61 g KOH in 30 ml Wasser wie üblich verseift und anschließend getrocknet.

3-Carboxymethyl-4,5-dimethyl-pyrazoliumchlorid (LXXIII).

Wie bei obigen Beispielen wird mit 30 ml 12 n HCl und 10 ml Wasser behandelt. Nach dem Trocknen erhält man 25,2 g (95 %) KCl haltige Rohsäure. Nach der Theorie ist sie 72 % ig. Durch Umkristallisieren aus Cyclohexanon erhält man die Säure als farblose Kristalle vom Schmp. 175-79⁰, löslich in Wasser, Alkohol, wenig in Aceton.

Analyse: 2,810 mg Sbst. 0,3911 ml N₂ (26⁰/717 mm)

C₇H₁₁O₂N₂Cl (190,631) Ber. N 14,70
Gef. N 14,99

Verseifung von LXVII zum Kaliumsalz.

9,11 g LXVII werden in bekannter Weise mit 2,81 g KOH in 20 ml Wasser verseift, eingedampft und nachgetrocknet.

3-Carboxymethyl-4-äthyl-5-methyl-pyrazoliumchlorid (LXXIV).

Das Kaliumsalz (0,05 Mol) wird mit 10 ml Wasser und 15 ml 12 n HCl in die KCl - haltige Rohsäure überführt. Nach üblichem Trocknen kann durch doppelte Extraktion im Soxhlet gereinigt werden, Gesamtausbeute 8,8 g (86 %). Es kann auch aus Cyclohexanon umkristallisiert werden. Farblose Kristalle vom Schmp. 176-83°, löslich in Wasser und Alkohol, wenig in Aceton.

Analyse: 3,092 mg Sbst. 0,3734 ml N₂ (23°/735 mm)

C₈H₁₃O₂N₂Cl (204,657) Ber. N 13,68
Gef. N 13,47

Verseifung von LXVIII zum Kaliumsalz.

9,7 g (0,05 Mol) LXVIII werden wie üblich mit 2,81 g KOH (0,05 Mol) in 20 ml Wasser verseift und weiter aufgearbeitet.

3-Carboxymethyl-4,5-tetramethylen-pyrazoliumchlorid (LXXV).

Das Kaliumsalz wird mit 10 ml Wasser + 15 ml 12 n HCl wie üblich in die Säure überführt und getrocknet. Man erhält 13,8 g (95 %) KCl haltige Rohsäure von theoretischem Gehalt 74,5 %. Auch hier kann durch Extrahieren im Soxhlet gereinigt werden. Hierdurch, oder durch Umkristallisieren aus Cyclohexanon erhält man farblose, rhombische Blättchen, Fp 168-69°, löslich in Wasser, Alkohol, wenig in Aceton.

Analyse: 2,928 mg Sbst. 0,359 ml N₂ (29°/717 mm)

C₉H₁₃O₂N₂Cl (216,667) Ber. N 12,93
Gef. N 13,07

Verseifung von LXIX zum Kaliumsalz.

12,2 g (0,05 Mol) LXIX werden mit 2,81 g KOH in 20 ml Wasser

auf die übliche Art verseift und getrocknet.

3-Carboxymethyl-4-benzyl-5-methyl-pyrazoliumchlorid (LXXVI).

Das Kaliumsalz wird mit 5 ml Wasser etwas angerührt und dann mit 15 ml 12n HCl versetzt. Das Salz geht in Lösung und nach kurzer Zeit fällt neben dem ausgeschiedenen KCl auch die Säure als dicker Kristallbrei aus. Nach dem üblichen Trocknen wiegt das KCl - Säure - Gemisch zusammen 16,7 g (97,8 %). Der Säureanteil ist theoretisch 78,3 %. Aus Cyclohexanon erhält man das reine LXXVI als farblose Nadelchen vom Schmp. 154-57,5°, löslich in Wasser und Alkohol, bitter und zugleich sauer schmeckend.

Analyse: 4,154 mg Sbst. 0,3862 ml N₂ (23°/738 mm)

C₁₃H₁₅O₂N₂Cl (266,732) Ber. N 10,51

Gef. N 10,44

3-Carbäthoxymethyl-pyrazol (LXXVII) und 3-Carbäthoxymethyl-pyrazoliumchlorid (LXXVIII).

7,98 g (0,05 Mol) LXX werden in einem Kolben mit 75 ml absolutem Alkohol übergossen. Man leitet ohne Kühlen unter Feuchtigkeitsabschluß einen lebhaften Strom trockener HCl ein. Es erfolgt sogleich Lösung der Säure und das Gemisch erwärmt sich. Die heiße Lösung wird nun mit Wasser abgekühlt und das Einleiten wiederholt. Man läßt bei Zimmertemperatur 3 Tage stehen, dann treibt man im Vacuum ab. Das zurückbleibende Ester-hydrochlorid fällt meist ölig an. Man gießt in den Kolben 25 - 30 ml frisch bereitete und daher kalte gesättigte Na-Bicarbonatlösung mit etwas überschüssigem Bicarbonat, wobei sich der Ester sofort ausscheidet und in Äther aufgenommen werden kann. Man äthert noch 2 mal nach, die vereinigten Lösungen brauchen nicht gewaschen zu werden. Nach üblichem Trocknen und Abziehen des Äthers wird destilliert. Ausbeute 7,1 g (92,2 %). Farblose Flüssigkeit, Kp_{0,02} 107° (Lit. Kp_{0,4} 106°) n_D²⁵ 1,4902 (Lit. n_D²⁵ 1,4870)

Eine Probe in Äther gelöst, ergibt im Einklang mit der Literatur sofort das Hydrochlorid beim Einleiten trockener HCl als farblose Kristalle, Fp 107-9° (übereinstimmend mit Literatur).

3-Carbäthoxymethyl-4-methyl-pyrazol (LXXIX) und 3-Carbäthoxymethyl-4-methyl-pyrazoliumchlorid (LXXX).

12,55 g KCl haltiges, oder 8,82 g reines LXXI (0,05 Mol) werden in 75 ml abs. Alkohol in oben beschriebener Weise mit trockener HCl verestert. Schon beim Abkühlen kristallisieren neben dem ausgeschiedenen KCl die Nadeln des Esterhydrochlorids. Nach 3-tägigem Stehen wird der Alkohol im Vacuum abgezogen und der Rückstand wie bei LXXVII angegeben, aufgearbeitet. Ausbeute 7,6 g (90,5 %), farblose, etwas viskose Flüssigkeit, $Kp_{0,05}$ 121°, n_D^{20} 1,4911.

Das Hydrochlorid erhält man durch Einleiten von trockener HCl in die ätherische Lösung von LXXIX als farblose, längliche Rhomben, bezw. Nadeln, Fp 168-71°, löslich in Wasser und Alkohol.

Analyse: 6,218 mg Subst. 13,058 mg CO₂ 3,977 mg H₂O

C ₈ H ₁₂ O ₂ N ₂ (168,192)	Ber. C 57,13 H 7,19
	Gef. C 57,31 H 7,15

3-Carbäthoxymethyl-5-methyl-pyrazol (LXXXI) und 3-Carbäthoxymethyl-5-methyl-pyrazoliumchlorid (LXXXII).

17,65 g (0,1 Mol) reines, oder 25,1 g KCl- haltiges LXXII werden mit 150 ml abs. Alkohol mit trockener HCl verestert. Nach 3 Tagen wird aufgearbeitet. Nach dem Abtreiben des Äthers erhält man den Ester in einer Ausbeute von 14,9 g (88,6 %), als farbloses Öl, fast geruchlos, $Kp_{0,2}$ 123-24°, n_D^{20} 1,4925.

Das Hydrochlorid, durch Einleiten von HCl in die ätherische Lösung erhalten, stellt farblose Stäbchen vom Schmp. 67-68° dar, löslich in Alkohol und Wasser.

Analyse: 5,361 mg Sbst. 11,268 mg CO₂ 3,410 mg H₂O

C₈H₁₂O₂N₂ (168,192) Ber. C 57,13 H 7,19

Gef. C 57,36 H 7,11

3-Carbäthoxymethyl-4,5-dimethyl-pyrazol (LXXXIII) und
3-Carbäthoxymethyl-4,5-dimethyl-pyrazoliumchlorid (LXXXIV).

9,5 g (0,05 Mol) reines, oder 13,2 g KCl - haltiges LXXXIII werden auf übliche Weise mit 75 ml abs. Alkohol verestert. Nach 3 tägigem Stehen wird, wie bei LXXVII aufgearbeitet. Nach Abtreiben des Äthers erhält man den Ester in einer Ausbeute von 7,5 g (82,4 %). Farbloses Öl, sehr viskos, nur schwach riechend. Kp_{0,05} 137°, n_D²⁰ 1,4949.

Das auf beschriebenen Wege erhaltene Hydrochlorid LXXXIV besteht aus farblosen, feinen Nadeln, fast unlöslich in Äther, löslich in Alkohol, Fp 152-59°

Analyse: 5,259 mg Sbst. 11,536 mg CO₂ 3,755 mg H₂O

C₉H₁₄O₂N₂ (182,218) Ber. C 59,46 H 7,74

Gef. C 59,86 H 7,61

3-Carbäthoxymethyl-4-äthyl-5-methyl-pyrazol (LXXXV) und
3-Carbäthoxymethyl-4-äthyl-5-methyl-pyrazoliumchlorid
(LXXXVI).

Auf bekannte Weise werden 5,11 g (0,025 Mol) LXXIV in 40 ml abs. Äthanol verestert. Nach 3 tägigem Stehen arbeitet man auf und erhält LXXXV als farblose, viskose Flüssigkeit, Ausbeute 4,5 g (91,8 %), Kp_{0,02} 127°, n_D²⁰ 1,4922.

Das Hydrochlorid LXXXVI bildet aus Äther farblose, mikrofeine Nadeln vom Schmp. 142-45°, wenig löslich in Äther, löslich in Alkohol.

Analyse: 6,498 mg Sbst. 14,483 mg CO₂ 4,724 mg H₂O

C₁₀H₁₆O₂N₂ (196,244) Ber. C 61,20 H 8,22

Gef. C 60,92 H 8,14

3-Carbäthoxymethyl-4,5-tetramethylen-pyrazol (LXXXVII)
und 3-Carbäthoxymethyl-4,5-tetramethylen-pyrazolium-
chlorid (LXXXVIII).

6,5 g (0,03 Mol) reiner Säure LXXV, oder 8,73 g KCl -
 haltigen Produkts werden in 50 ml abs. Äthanol in zu oben
 analoger Weise verestert. Bei der Aufarbeitung nach 3 Ta-
 gen erhält man LXXXVII als farbloses, sehr zähes Öl von
 in der Hitze honigähnlichem Geruch. $Kp_{0,05} 160^{\circ}$, $n_D^{20} 1,5138$.
 Ausbeute 5,5 g (88,2 %).

Das Hydrochlorid, durch Umsetzung von LXXXVII mit trocken-
 er HCl in abs. Äther erhalten, bildet feine, farblose
 Nadeln, $Fp 155-62^{\circ}$, löslich in Alkohol, wenig in Äther.

Analyse: 6,051 mg Sbst. 14,055 mg CO_2 4,112 mg H_2O
 $C_{11}H_{16}O_2N_2$ (208,254) Ber. C 63,43 H 7,74
 Gef. C 63,39 H 7,60

3-Carbäthoxymethyl-4-benzyl-5-methyl-pyrazol (LXXXIX)
und 3-Carbäthoxymethyl-4-benzyl-5-methyl-pyrazolium-
chlorid (XC).

6,67 g (0,025 Mol) reines LXXVI oder 8,52 g in der KCl-
 haltigen Rohform werden mit 40 ml abs. Alkohol in der
 üblichen Weise verestert. Beim Einleiten der HCl geht zu-
 nächst die Säure rasch in Lösung, aber schon nach kurzer
 Zeit erstarrt die Lösung durch ausgefallenes Ester-hydro-
 chlorid zu einem Kristallbrei. Nach 1 tägigem Stehen wird
 aufgearbeitet. Schwach gelbliche, sehr viskose Flüssig-
 keit vom $Kp_{0,003} 175^{\circ}$, bzw. $Kp_{0,005} 179^{\circ}$, $n_D^{20} 1,5474$, in
 der Kälte fast geruchlos, in der Hitze an Benzylderivate
 erinnernder, esterartiger Geruch, Ausbeute 4,6 g (71,4 %).

Analyse: 7,826 mg Sbst. 20,049 mg CO_2 4,925 mg H_2O
 $C_{15}H_{18}O_2N_2$ (258,310) Ber. C 69,75 H 7,03
 Gef. C 69,59 H 7,01

Vereinfachte Darstellung der subst. Pyrazol-3-essigester.

0,1 Mol des jeweiligen, subst. Pyrazolessigsäurehydrazids wird mit 5,61 g KOH (0,1 Mol), es kann auch ein kleiner Überschuß verwendet werden, 2 Std. in 30 ml Wasser auf Rückfluß erhitzt, dann wird im Vacuum zur Trockene eingengt. Man versetzt mit 150 ml abs. Alkohol und leitet einen kräftigen Strom trockener HCl bis nahe zur Sättigung ein. Die gebildete Säure geht in Lösung, während KCl ungelöst zurückbleibt. Nach 3 tägigem Stehen wird wie üblich aufgearbeitet. Das durch den Verzicht auf die Nachtrocknung meist noch vorhandene Hydrazin bildet in Alkohol lange Nadeln von Hydrazin-hydrochlorid, das bei der Aufarbeitung des Esters nicht stört. Die Ausbeuten bewegen sich in der Nähe der oben jeweils angegebenen.

3-Carbamidomethyl-pyrazol (XCI).

1,54 g (0,01 Mol) LXXVII werden in 50 ml Methanol gelöst. In die Mischung wird unter Feuchtigkeitsabschluß ein mäßiger Strom trockenen Ammoniaks bis zur Sättigung eingeleitet. Dann läßt man verschlossen stehen. Über Nacht hat sich die vorher farblose schwach zitronengelb gefärbt, ein Zeichen der Umsetzung. Nach 3 tägigem Stehen wird Ammoniak und Methanol an der Wasserstrahlpumpe abgezogen. Das hinterbleibende, kristalline Amid wiegt 1,2 g (96 %). Zur Reinigung löst man es in wenig Methanol und bringt durch vorsichtigen Zusatz von Äther zur Kristallisation. Aussehen und Fp in Übereinstimmung mit der Literatur. (Farblose Nadeln, Fp 148-49°) Löslich in Alkohol und Wasser, wenig löslich in Äther.

3-Carbamidomethyl-4-methyl-pyrazol (XCII).

1,68 g (0,01 Mol) LXXIX werden entsprechend in 50 ml Methanol mit Ammoniak behandelt. Die charakteristische, schwach zitronengelbe Farbe tritt beim Stehen über Nacht auf. Nach 3 Tagen wird aufgearbeitet. Ausbeute 1,3 g (93,5 %). Nach Umkristallisieren aus Methanol-Äther farblose,

leichte Nadeln, gut löslich in Methanol, wenig in Äther,
Fp 131-32°

Analyse: 2,056 mg Sbst. 0,564 ml N₂ (21°/739 mm)

C₆H₉O N₃ (139,156)

Ber. N 30,21

Gef. N 30,34

3-Carbamidomethyl-5-methyl-pyrazol (XCIII).

1,68 g (0,01 Mol) LXXXI werden in gleicher Weise, wie bei XCI in das Amid überführt. Die charakteristische Gelbfärbung tritt nach ca 3 Std. auf. Nach 3 Tagen arbeitet man auf und erhält 1,32 g (95 %) rohes, kristallines XCIII. Aus Methanol-Äther farblose Nadeln, löslich in Alkohol, wenig löslich in Äther, Fp 168-69°. (Sublimiert ab etwa 150° in Nadeln).

Analyse: 1,264 mg Sbst. 0,3421 ml N₂ (24°/742 mm)

C₆H₉O N₃ (139,156)

Ber. N 30,21

Gef. N 30,37

3-Carbamidomethyl-4,5-dimethyl-pyrazol (XCIV).

1,82 g (0,01 Mol) LXXXIII werden in 50 ml Methanol in geschilderter Weise in das Amid überführt. Die Lösung nimmt die zitronengelbe Färbung beim Stehen über Nacht an. Nach 3 Tagen erhält man nach üblichem Aufarbeiten 1,42 g (92,8 %) rohes XCIV. Aus Methanol-Äther erscheinen farblose Nadelchen, Löslichkeiten wie vorstehende Homologe, Fp 166,5° (schw. Subl.)

Analyse: 2,992 mg Sbst. 0,756 ml N₂ (29°/717 mm)

C₇H₁₁O N₃ (153,182)

Ber. N 27,43

Gef. N 26,93

3-Carbamidomethyl-4-äthyl-5-methyl-pyrazol (XCV).

1,96 g (0,01 Mol) LXXXV werden in das Amid überführt, wie unter XCI angegeben. Nach 1 Tag Stehen ist die methanolische Ammoniaklösung fast noch farblos. Nach 2 Tagen ist die schwache Gelbfärbung, das Zeichen der Umsetzung, zu bemerken. Nach insgesamt 3 Tagen wird aufgearbeitet. Ausbeute 1,6 g (95,9 %). Reinigung aus Methanol-Äther. Farblose Nadelchen vom Schmp. 179° (schw. Subl.) Löslichkeiten analog oben.

Analyse: 2,477 mg Sbst. 0,566 ml N_2 ($24^{\circ}/737$ mm)

$C_8H_{13}O N_3$ (167,208)	Ber. N 25,14
	Gef. N 25,46

3-Carbamidomethyl-4,5-tetramethylen-pyrazol (XCVI).

2,08 g (0,01 Mol) LXXXVII löst man in 50 ml Methanol und überführt durch Sättigung mit Ammoniak ins Säureamid. Nach 3 tägigem Stehen wird die nunmehr schwach zitronengelbe Lösung wie üblich aufgearbeitet. Ausbeute 1,7 g (95 %). Aus Methanol-Äther farblose Nadelchen. Löslich in Alkohol, wenig löslich in Äther. Fp 146° .

Analyse: 2,365 mg Sbst. 0,520 ml N_2 ($29^{\circ}/717$ mm)

$C_9H_{13}O N_3$ (179,218)	Ber. N 23,45
	Gef. N 23,44

3-Carbamidomethyl-4-benzyl-5-methyl-pyrazol (XCVII).

2,58 g (0,01 Mol) LXXXIX löst man in 50 ml Methanol und leitet zunächst ohne Kühlung einen mäßigen Strom trockenen Ammoniaks ein. Dann kühlt man auf Zimmertemperatur ab und wiederholt das Einleiten, bis man eine fast gesättigte ammoniakalische Lösung erhält. Schon während des Einleitens färbt sich die Lösung in der charakteristischen Weise schwach zitronengelb. Nach 2-tägigem Stehen wird wie üblich aufgearbeitet. Ausbeute 2,2 g (96,1 %). Aus Methanol-Äther,

oder Methanol allein, farblose, glänzende Nadeln, Fp 170° .

Analyse: 2,689 mg Sbst. 0,446 ml N_2 ($23^{\circ}/738$ mm)

$C_{13}H_{15}O N_3$ (229,274) Ber. N 18,33

Gef. N 18,57

3-Hydroxy-5-phenyl-thiophencarbonsäure-2-hydrazid (XCVIII).

a) Hydrazinsalz des 3-Hydroxy-5-phenyl-thiophencarbonsäure-2-methylesters: Es fällt aus, wenn man eine methanolische Lösung des Esters mit einem kleinen Überschuß an Hydrazinhydrat versetzt. Farblose Nadeln, Fp 123° , erleiden in Wasser Hydrolyse unter Rückbildung des freien Esters.

b) 6,65 g (0,025 Mol) des Hydrazinsalzes werden in 80 ml Butanol suspendiert und nach Zugabe von 4,7 g (0,075 Mol) 80 % igem Hydrazinhydrat 12 Std. auf Rückfluß erhitzt. Man bemerkt teilweise Zersetzung unter H_2S -Abspaltung. Es bildet sich schon in der Hitze ein kristalliner Niederschlag. Nach dem Erkalten, Absaugen und stufenweisem Einengen der Mutterlauge erhält man 3,4 g (58 %) farbloser bis schwach gelber Nadeln. Bei weiterem Einengen isoliert man nur noch gelbe Schmierer. Aus Butanol-Dimethylformamid 3:1 bekommt man das Hydrazid in sehr feinen, kleinen, verklumpten Nadeln, die sich oberhalb 240° langsam zersetzen.

Analyse: 2,537 mg Sbst. 0,233 ml N_2 ($25^{\circ}/736$ mm)

$C_{11}H_{10}O_2N_2S_2$ (234,272) Ber. N 11,96

Gef. N 12,37

3-Hydroxythiophen-dicarbonsäure-2,5-dihydrazid (XCIX).

10,8 g (0,05 Mol) 3-Hydroxythiophen-dicarbonsäure-2,5-dimethylester werden in 200 ml Butanol mit 16,3 g (0,3 Mol) 92 % igem Hydrazinhydrat versetzt, wobei sich sofort das Hydrazinsalz ausscheidet und 24 Std. auf Rückfluß bei einer Badtemperatur von $130-40^{\circ}$ erhitzt. Es tritt einige Zersetzung unter Abspaltung von H_2S ein. Das Reaktionsprodukt ist in Butanol sehr schwer löslich und

bildet schon in der Hitze einen gelben Niederschlag. Nach dem Absaugen des Rohprodukts erhält man eine fast farblose Mutterlauge in der nur noch sehr wenig Reaktionsprodukt gelöst ist. Die Reinigung des in einer Ausbeute von 9,8 g (90,7 %) anfallenden, rohen Hydrazids ist schwierig. Sie gelingt, wenn man zunächst mit siedendem Wasser behandelt, dann mit Methanol wäscht und aus Glycolsäurebutylester umkristallisiert. Nach der Wasserbehandlung sind die gelben Verunreinigungen in Glycolsäurebutylester unlöslich. Das so gereinigte XCIX stellt ein farbloses Kristallpulver dar, schwer löslich in den meisten organischen Lösungsmitteln, das unter Gelbfärbung bei 260° schmilzt.

Analyse: 2,031 mg Sbst. 0,474 ml N_2 ($24^{\circ}/728$ mm)

$C_6H_8O_3N_4S$ (216,222) Ber. N 25,91
Gef. N 25,69

4-Benzyl-5-methyl-3-hydroxythiophencarbonsäure-2-hydrazid (C).

Die nach dem Isolieren von LXIX angefallene Mutterlauge wird im Vacuum eingeengt, bis das Butanol und der größte Teil des Hydrazins abgezogen ist, dann wird mit ca 100 ml Wasser versetzt und mit Eisessig auf p_H 6 gebracht. Sofort fällt das Hydrazid, anfangs etwas schmierig, dann bald kristallin werdend (Rühren!) aus. Man befreit von noch vorhandenem LXIX durch mehrmaliges Extrahieren mit heißem Wasser. Ausbeute 11,8 g (45 %). Aus Butanol seidenglänzende, längliche, rhombische Blättchen, die sich bei ca 180° in Sechsecke umwandeln und bei 192° schmelzen. Wenig löslich in Wasser. In Butanol wirkt Hydrazinhydrat als Lösungsvermittler. $Fe Cl_3$ - Reaktion in Methanol dunkelviolett.

Analyse: 4,765 mg Sbst. 10,444 mg CO_2 2,340 mg H_2O

$C_{13}H_{14}O_2N_2S$ (262,324) Ber. C 59,52 H 5,38
Gef. C 59,82 H 5,49

Weitere Umsetzung von C mit Hydrazinhydrat.

2,62 g (0,01 Mol) C werden in 5 ml Butanol gebracht und mit 2,5 g (0,04 Mol) 80 % igem Hydrazinhydrat versetzt. Das gebildete Hydrazinsalz wird 24 Std. auf Rückfluß erhitzt. (H_2S - Abspaltung) Die gebildete dunkle Verunreinigung wird abfiltriert. Beim Abkühlen kristallisieren dann 0,8 g (30,5 %) des Pyrazolprodukts LXIX aus. Aus der Mutterlauge lassen sich nach obiger Vorschrift ca 1 g (32,8 %) C isolieren.

L i t e r a t u r z u s a m m e n s t e l l u n g .

+) Die Analysen wurden im analytischen Laboratorium der Badischen Anilin u. Sodafabrik, Ludwigshafen ohne Angabe von Zwischenwerten ausgeführt.

- 1) Herrn Dr. Schultheiss v. d. Fa. H. u. P. Appel, Forchheim (jetzt Farbwerke Hoechst, Hauptlabor) sind wir für seine Hinweise zu Dank verpflichtet. Er untersuchte gleichzeitig I auf seine Verwendbarkeit für die Kaltwelle.
- 2) z.B. R. Pschorr u. H. Einbeck, Ber. dtsh. chem. Ges. 58, 222 (1925)
- 3) Th. Curtius, Journ. prakt. Chem. (2) 51, 367.
- 4) J.M. Lovén, Ber. dtsh. chem. Ges. 27, 3059 (1894)
- 5) Clinton u. Laskowski, J. Amer. Chem. Soc. 70, 3135 (1948)
- 6) O. Hinsberg, Ber. dtsh. chem. Ges. 43, 901 (1910)
- 7) E. Fromm u. A. Ehrhardt, Ber. dtsh. chem. Ges. 54, 187
- 8) G. de Stevens, A. Halamandaris u. L. Dorfmann, J. Amer. Chem. Soc. 80, 5198 - 5200 (1958)
- 9) H. Sokol u. J.J. Ritter, J. Amer. Chem. Soc. 70, 3517 (1948)
- 10) H. Habicht, Diss. Erlangen 1958
- 11) E. Gründl, Diplomarbeit, Erlangen 1957
- 12) Babasinian, J. Amer. Chem. Soc. 50, 2748 (1928), bzw. Org. Synth. Coll. Vol. II, 466.
- 13) L. Kalb u. O. Groß, Ber. dtsh. chem. Ges. 59, 727 (1926)
- 14) Th. Curtius u. G. Struve, J. prakt. Chem. (2) 50, 300 (1894)
- 15) A. Darapsky, J. prakt. Chem. (2) 76, 464 (1907) bzw. Ber. dtsh. chem. Ges. 40, 3036 (1917)
- 16) H. Fiesselmann u. G. Hombergmeier, unveröffentl.
- 17) C. Naegeli u. Mitarbb. Helv. chim. acta 11, 609 (1928)

- 18) Th. Curtius, Ber. dtsh. chem. Ges. 23, 3023 (1890)
- 19) vgl. V. Franzen u. H. Krauch, Chem. Ztg. 79, 772, (1955)
- 20) G. Powell, J. Amer. Chem. Soc. 51, 2436, (1929)
- 21) vgl. auch Org. React. III, 337
- 22) H. Henecka, P. Kurtz in Houben Weyl, Herausgeg. v. Eugen Müller, Sauerstoffverb. III; Verl. G. Thieme Stuttg. 1952, S 677
- 23) O. Stadler, Ber. dtsh. chem. Ges. 18, 1490 (1885)
- 24) W. Steinkopf u. G. Lützkendorf, Ann. 403, 17, (1914)
- 25) Th. Curtius u. H. Thyssen, J. prakt. Chem. (2), 65, 5 (1902)
- 26) F. Möller in Houben Weyl, Herausgeg. v. Eugen Müller, Sauerstoffverb. II; Verl. G. Thieme Stuttg. 1957, S 868
- 27) R.H.F. Manske, J. Amer. Chem. Soc. 51, 1202 (1929)
- 28) M. Aeberli u. H. Erlenmeyer, Helv. chim. acta, 31, 470 (1948)
- 29) Bull. soc. chim. France. 1946, 332
- 30) N.J. Putokhin u. V.J. Yakovlev. V.V. Kuibishev Ind. Inst. Kuibishev, Doklady Akad. Nauk, SSSR, 98, 89-91 (1954)
- 31) E. Benary, Ber. dtsh. chem. Ges. 43, 1943 (1910)
" " u. A. Bavarian, " " 48, 593 (1915)
- 32) O. Hinsberg, Ber. dtsh. chem. Ges. 43, 901 (1910)
" " " " " " 45, 2413 (1922)
- 33) F. Thoma, Diss. Erlangen 1957
- 34) 3-Hydroxythiophencarbonsäure-2-methylester: F. Memmel, Diss. Erlangen 1955; 3-Hydroxy-4-methyl-thiophencarbonsäure-2-methylester: E. Meckl, Diss. Erlangen 1957, verbessert v. H. Schädler, Diss. Erlangen 1960; 3-Hydroxy-5-methyl-thiophencarbonsäure-2-methylester, 3-Hydroxy-4,5-dimethyl-thiophencarbonsäure-2-methylester, 3-Hydroxy-4-äthyl-5-methyl-thiophencarbonsäure-2-methylester, 3-Hydroxy-4,5-tetramethyl-

en-thiophencarbonsäure-2-methylester, 3-Hydroxy-4,5-trimethylen-thiophencarbonsäure-2-methylester, 3-Hydroxy-5-phenyl-thiophencarbonsäure-2-methylester: F. Thoma, Diss. Erlangen 1957; 3-Hydroxy-thiophendicarbonsäure-2,5-dimethylester: P. Schipprak, Diss. Erlangen 1955; 3-Hydroxy-4-benzyl-5-methyl-thiophencarbonsäure-2-methylester: G. Hombergsmeier, Diss. (noch unveröffentl.)

35) R.G. Jones u. M.J. Mann, J. Amer. Chem. Soc. 75, 4048-52 (1953)

36) P. Friedländer u. Kielbasinski, Ber. dtsch. chem. Ges. 45, 3389 (1912).

Lebenslauf.

Am 29. Februar 1932 wurde ich zu Küps bei Kronach/Ofr. als Sohn des Modelleinrichters Konrad Schneider und seiner Ehefrau Margarete, geb. Krauß, geboren. Ich besuchte von 1938 - 1943 die Volksschule und trat dann anschließend in die Realschule Lichtenfels ein. Im Juni 1952 legte ich die Reifeprüfung an der Oberrealschule Kronach ab. Vom Wintersemester 1952/53 bis einschl. WS 1954/55 studierte ich an der damals erweiterten Phil. Theol. Hochschule Bamberg Chemie. Im WS 1954/55 erhielt ich dort das Vordiplom. Ab Sommersemester 1955 studiere ich an der Universität Erlangen. Am 7. Juni 1957 unterzog ich mich der Diplom-Hauptprüfung. Im Juni 1958 erhielt ich das Diplom.

